

## Глава 23 ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.А. Юзвинкевич

### ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА

В 1975 году Р. Hassenstein, изучая особенности внутрисердечной гемодинамики (ГД) у больных с имплантированными по поводу сочетания полной АВ-блокады и хронической формы фибрилляции предсердий (ФП) однокамерными электрокардиостимуляторами (ЭКС), обнаружил, что у 4 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) при стимуляции желудочков возникло выраженное и стойкое снижение систолического градиента давления (СГД) в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ). Были предприняты попытки лечения ГКМП с помощью постоянной стимуляции желудочков в режиме VVI, однако они оказались безуспешными – сказывалось отрицательное влияние на внутрисердечную ГД асинхронности сокращений предсердий и желудочков [1].

Толчком для развития метода послужила разработка имплантируемых двухкамерных ЭКС и их внедрение в повседневную клиническую практику в начале 80-х годов XX века. Тогда появились первые сообщения о снижении обструкции ВТЛЖ и улучшении клинического течения ГКМП на фоне постоянной, синхронизированной с активностью предсердий стимуляции верхушки правого желудочка [2, 3].

В начале 90-х годов прошлого столетия были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие об улучшении на фоне двухкамерной ЭКС с укороченным значением АВ-задержки стимулятора (от 50 до 100 мс) внутрисердечной ГД у больных обструктивной формой ГКМП.

На фоне данного режима ЭКС наблюдалось снижение величины СГД ВТЛЖ, снижение выраженности переднесистолического давления митрального клапана (ПСД МК), уменьшение степени митральной регургитации.

Причем улучшение внутрисердечной ГД наблюдалось как в остром опыте на фоне временной двухкамерной ЭКС, так и при длительном наблюдении у больных ГКМП с имплантированными двухкамерными ЭКС, которым была программирована короткая АВ-задержка [4–11].

Рядом исследователей также были получены данные, говорящие о снижении на фоне электрокардиотерапии ГКМП гиперконтрактильности ЛЖ и об улучшении его диастолической функции. В частности, при стимуляции в режиме DDD с укороченной АВ-задержкой было отмечено достоверное увеличение конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ [7, 12].

В то же время в других исследованиях улучшения диастолической функции ЛЖ на фоне двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой получено не было [13–15].

Улучшение внутрисердечной ГД в первые годы применение электрокардиотерапии сопровождалось значительным клиническим улучшением больных. У 80–90% больных обструктивной формой ГКМП на фоне двухкамерной ЭКС достоверно уменьшалась выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, в наблюдении L. Fanaparazir и соавт. [12] было отмечено значимое снижение ФК ХСН в среднем с  $3,16 \pm 0,45$  до  $1,55 \pm 0,61$ . Эффективность электрокардиотерапии в ближайшем периоде наблюдения составила, по данным различных исследований, от 90 до 92% [4, 5, 7, 16, 17].

Рядом авторов была установлена тесная корреляционная связь между снижением СГД ВТЛЖ при пробной двухкамерной ЭКС с короткой АВ-задержкой на 25% и более и положительным клиническим эффектом постоянной ЭКС [16]. В других исследованиях была выявлена зависимость между эффективностью электрокардиотерапии и отсутствием повышения СГД при временной стимуляции сердца [13, 17]. А. Karpenberger, N. Aebischer и X. Jeanrenaud [15] вообще не установили какой-либо достоверной связи между динамикой СГД ВТЛЖ при временной ЭКС и последующей эффективностью электрокардиотерапии.

Сначала двухкамерные ЭКС имплантировались только больным ГКМП с брадикардиями, имеющим традиционные показания к установке стимуляторов. В последующем были сформулированы показания к имплантации двухкамерных ЭКС и пациентам с обструктивной формой

ГКМП, имеющим интактную функцию синусового узла и АВ-соединения.

У данной группы больных показаниями к электрокардиотерапии стали:

– выраженность симптомов заболевания (III и IV ФК ХСН или стенокардии либо наличие обмороков);

– резистентность к ранее проводившейся лекарственной терапии ГКМП;

– наличие в состоянии покоя величины СГД ВТЛЖ не менее 20–30 мм рт. ст. при условии его снижения на 25% и более при ВЭКС с короткой АВ-задержкой [18].

В дальнейшем X. Jourenaud с соавт. [18] сделали вывод о том, что показаниями к электрокардиотерапии ГКМП являются только выраженность симптомов заболевания и их резистентность к длительной медикаментозной терапии вне зависимости от исходной величины СГД и его динамики при пробной ЭКС.

Также было доказано, что двухкамерная ЭКС с укороченной АВ-задержкой не эффективна у больных ГКМП, имеющих среднежелудочковую обструкцию, апикальную форму заболевания, короткий (менее 100 мс в состоянии покоя) интервал PQ на поверхностной ЭКГ, а также в случаях тяжелых органических поражений МК, сопровождаемых выраженной митральной регургитацией [18]. Тем не менее, D. Begley, S. Mohiddin и L. Fanaparazir [19] показали, что электрокардиотерапия может быть эффективна и у некоторых больных ГКМП, имеющих среднежелудочковую обструкцию.

В дальнейшем были получены данные, говорящие о том, что и у симптоматичных больных необструктивной формой ГКМП, резистентной к медикаментозной терапии, на фоне двухкамерной ЭКС с укороченным АВ-интервалом также наблюдается клиническое улучшение – уменьшается общая слабость, одышка, увеличивается переносимость физических нагрузок. Также было показано, что на фоне электрокардиотерапии у большинства таких пациентов не удается добиться появления патологической величины СГД ВТЛЖ при проведении нагрузочных и провокационных проб [20–22].

Однако результаты, полученные R. Cannon и соавт. [23], говорят о том, что у некоторых пациентов с необструктивной формой ГКМП двухкамерная стимуляция может вызывать достоверное ухудшение диастолической функции ЛЖ, а также снижать сердечный выброс и ударный объем.

Исходно предполагалось, что смысл короткой АВ-задержки лежит в более быстром достижении стимулом ЭКС верхушки правого, а затем и левого желудочков по сравнению с распростра-

нением спонтанного возбуждения по системе Гиса–Пуркинью. Было показано, что при этом происходит захват верхушки правого желудочка (ПЖ) стимулом ЭКС, вследствие чего волна возбуждения начинает распространяться от верхушки ПЖ к его основанию. Аналогично меняется и последовательность сокращения ЛЖ. Происходит задержанная активация гипертрофированной верхней трети межжелудочковой перегородки (МЖП), уменьшается выраженность ПСД МК и за счет этого уменьшается обструкция ВТЛЖ. Данный механизм лечебного эффекта короткой АВ-задержки при ГКМП был подтвержден в многочисленных исследованиях как методом эхокардиографии (ЭхоКГ), так и динамической вентрикулографией ЛЖ на фоне двухкамерной ЭКС [3, 13, 16, 20, 26].

В 1997 году С.А. Юзвинкевич с соавт. [17] показали, что на фоне длительной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой у больных ГКМП наблюдается достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение моды и медианы ЧСС. В 1998 году О.Г. Зверевым с соавт. [25] было установлено, что при двухкамерной ЭКС с оптимальным значением короткого АВ-интервала происходит модуляция кардиопульмонального барорецепторного рефлекса и восстановление барорефлекторного контроля сосудистого тонуса. Была выявлена тесная корреляционная связь между динамикой вариабельности сердечного ритма (ВСР) и модуляцией кардиопульмонального барорецепторного рефлекса ( $r = 0,75$ ). Было сделано предположение о том, что, возможно, укорочение АВ-задержки также обладает способностью воздействовать на тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [28].

В дальнейшем, в исследовании E. Simantziakis и соавт. [27], было показано, что на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой у больных ГКМП наблюдается увеличение временных показателей ВСР, а также усиление вагального тонуса. Был сделан вывод о том, что, возможно, существует еще один механизм лечебного эффекта электрокардиотерапии ГКМП – нормализация симпатовагального баланса ВНС.

В середине 90-х годов прошлого века были опубликованы результаты исследования, в которых было отмечено, что у ряда больных ГКМП, находившихся на постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой, субъективное улучшение состояния, сопровождавшееся также уменьшением обструкции ВТЛЖ, не подтверждается результатами объективных исследований, в частности динамикой насыщения тканей кислородом. Был сделан вывод о том, что

двухкамерная ЭКС при ГКМП обладает лишь эффектом плацебо [30].

В то же время отдаленные результаты электрокардиотерапии ГКМП, приведенные другими авторами, свидетельствовали о том, что на фоне хронической двухкамерной ЭКС с коротким АВ-интервалом у большинства больных ГКМП наблюдается стойкое и достоверное снижение СГД ВТЛЖ, а также уменьшение выраженности ПСД МК и митральной регургитации. В ряде сообщений также было отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ. Гемодинамическое улучшение сопровождалось стойким и достоверным уменьшением выраженности ХСН [16, 26, 29–45] и ишемии миокарда.

Помимо неконтролируемых исследований в 1999 г. было проведено два двойных слепых рандомизированных мультицентровых исследования (в Европе – PISC и в Северной Америке – M-PATHY), посвященных отдаленным клиническим и гемодинамическим эффектам двухкамерной ЭКС с короткой АВ-задержкой при лечении больных обструктивной формой ГКМП, имеющих высокий СГД ВТЛЖ в состоянии покоя и резистентность к лекарственной терапии [47–51].

Результаты обоих исследований показали, что на фоне двухкамерной ЭКС у больных ГКМП наблюдается достоверное, значительное (на 40% в исследовании PISC и на 48% в исследовании M-PATHY) и стойкое снижение СГД ВТЛЖ.

Данные, полученные в исследовании PISC [48, 50], говорят о том, что гемодинамическое улучшение сопровождается достоверным уменьшением выраженности ХСН (ФК снизился в среднем с 2,4 до 1,7), одышки и стенокардии, а также повышением качества жизни пациентов. У больных, имевших исходно снижение толерантности к физическим нагрузкам, на фоне электрокардиотерапии было отмечено достоверное улучшение результатов проведенных нагрузочных проб (в среднем на 21% по протоколу Bruce).

Результаты исследования M-PATHY [51] также показали достоверное снижение ФК ХСН у больных на фоне двухкамерной ЭКС и улучшение качества их жизни. В то же время не было получено подтверждения субъективного улучшения состояния пациента при выполнении нагрузочных проб и оценке концентрации кислорода в тканях. Более того, в результатах исследования M-PATHY не было обнаружено достоверной разницы между улучшением клинических и гемодинамических показателей у больных ГКМП на фоне двухкамерной ЭКС и при предсердной стимуляции с низкой базисной частотой (практически на фоне синусового ритма).

Несмотря на практически идентичный дизайн исследований, по их результатам были сделаны диаметрально противоположные выводы.

Так, в выводах исследований PISC говорится о клинической и гемодинамической эффективности двухкамерной стимуляции при лечении обструктивной формы ГКМП [48, 50].

В то же время, выводы исследования M-PATHY оценивают эффективность электрокардиотерапии ГКМП на уровне 12% и проводят параллель между эффектом двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой и эффектом плацебо [51].

Результаты обоих исследований при этом показали большую эффективность электрокардиотерапии ГКМП у больных старше 60 лет [50, 51].

Последующий анализ обоих исследований выявил дефекты их дизайна.

Так, известно, что эффект двухкамерной ЭКС при ГКМП сложен и состоит из нескольких, в том числе и длительно развивающихся, фаз [13]. Поэтому оценка динамики клинической картины, гемодинамических показателей и результатов нагрузочных проб всего через 12 недель от начала двухкамерной ЭКС с короткой АВ-задержкой представляется не вполне корректной.

Более того, не вполне адекватным является и использование в качестве точки контроля предсердного режима ЭКС с низкой базисной частотой, позволяющего ЭКС практически все время находиться в отключенном состоянии. Известно, что наличие электродов в полостях правого предсердия (ПП) и ПЖ может нарушать функцию ПЖ и опосредованно снижать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Поэтому состояние внутрисердечной ГД при наличии интракардиальных электродов даже при отключенном ЭКС не идентично состоянию внутрисердечной ГД у больного ГКМП на фоне синусового ритма до имплантации ЭКС [53].

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Первым нормативным документом, определившим показания к электрокардиотерапии ГКМП в Российской Федерации, были Методические рекомендации МЗ № 96/151. Согласно Методическим рекомендациям **показаниями** к имплантации двухкамерных ЭКС для лечения обструктивной формы ГКМП являются:

- резистентность к медикаментозной терапии;
- высокий (более 30 мм рт. ст.) систолический градиент давления в ВТЛЖ;
- возможность снижения градиента давления в ВТЛЖ на 25% и более при временной ЭКС с укороченной АВ-задержкой;

– сочетание ГКМП с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и/или АВ-блокадой, кардиоингибиторным типом синдрома гиперчувствительности каротидного синуса.

**Противопоказаниями** к электрокардиотерапии ГКМП были:

- необструктивная, в т.ч. апикальная, форма ГКМП;
- наличие среднежелудочковой обструкции ЛЖ;
- исходное укорочение интервала PQ при невозможности его удлинения медикаментозно или методом радиочастотной абляции;
- хроническая форма фибрилляции предсердий;
- выраженная митральная регургитация [41].

В настоящее время показания к имплантации ЭКС для лечения ГКМП определены в Рекомендациях АСС/АНА/NASPE, а в Российской Федерации и в Рекомендациях Всероссийского общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА).

Согласно этим документам к **классу I** показаний к имплантации ЭКС при ГКМП относится сочетание заболевания с дисфункцией синусового узла или с АВ-блокадой (уровень доказательности C).

К **классу IIb** показаний относится устойчивая к медикаментозной терапии, проявляющаяся клинически ГКМП со значительным снижением фракции выброса ЛЖ в покое или при нагрузке (уровень доказательности A).

И, наконец, электрокардиотерапия ГКМП не показана (**класс показаний III**) больным с бессимптомным течением заболевания или при успешном медикаментозном контроле, а также пациентам, у которых есть симптомы, но отсут-

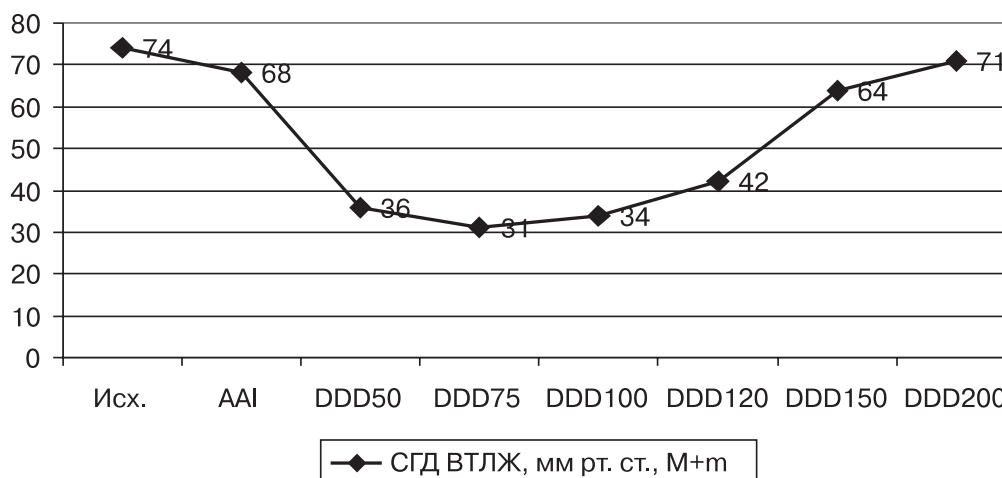
ствуют признаки снижения фракции выброса ЛЖ [41–43].

### ОСОБЕННОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГКМП

Учитывая эффективность двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при лечении обструктивной формы ГКМП, большим гипертрофической кардиомиопатией, за исключением случаев хронической фибрилляции предсердий, целесообразно имплантировать двухкамерные ЭКС. Результаты проведенных нами ранее исследований показали, что предсердная и желудочковая стимуляция достоверно не влияет ни на выраженность обструкции ВТЛЖ, ни на течение гипертрофической кардиомиопатии.

Имплантация ЭКС больным с ГКМП проводится по стандартной методике. В то же время желудочковый эндокардиальный электрод должен устанавливаться исключительно в область верхушки правого желудочка. Это необходимо для осуществления основного механизма лечебного эффекта двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при лечении ГКМП – достижения стимула желудочкового канала ЭКС верхушки ЛЖ раньше возбуждения, распространяющегося по системе Гиса–Пуркинье, предвозбуждения верхушки ЛЖ и изменения последовательности сокращения ЛЖ по направлению от верхушки к основанию.

Нами было проведено исследование по сравнению влияния на величину СГД ВТЛЖ временной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при положении желудочкового электрода в верхушке ПЖ и в области средней трети МЖП



**Рис. 23.1.** Динамика средней величины СГД ВТЛЖ у больных ГКМП на фоне временной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при стимуляции верхушки ПЖ. ААI – предсердная стимуляция; DDD50, DDD75, DDD100, DDD120, DDD150 и DDD200 – двухкамерная ЭКС с величинами АВ-задержки в 50, 75, 100, 120, 150 и 200 мс соответственно

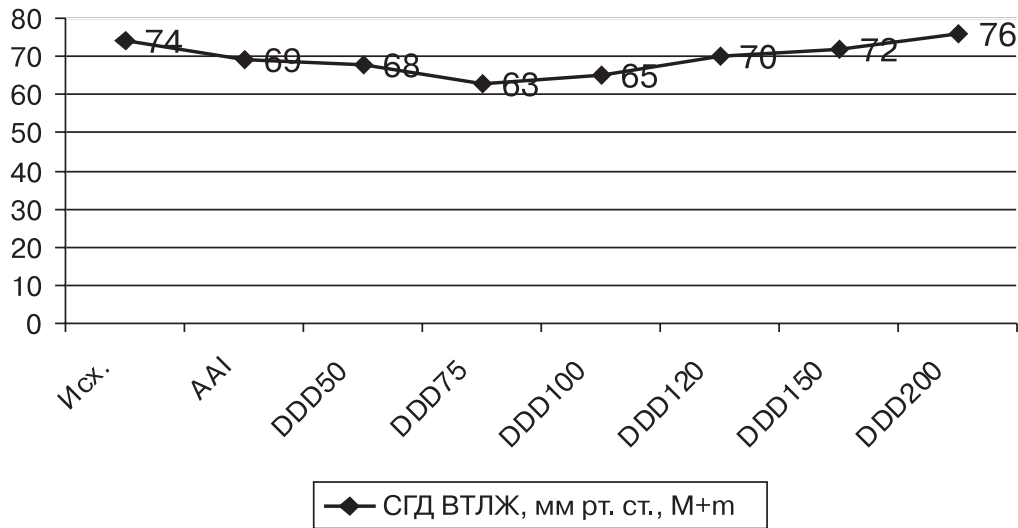


Рис. 23.2. Динамика средней величины СГД ВТЛЖ у больных ГКМП на фоне временной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при стимуляции средней трети МЖП. ААI – предсердная стимуляция; DDD50, DDD75, DDD100, DDD120, DDD150 и DDD200 – двухкамерная ЭКС с величинами АВ-задержки в 50, 75, 100, 120, 150 и 200 мс соответственно

у 33 больных. Результаты исследования показаны на рис. 23.1 и 23.2.

В покое исходная величина СГД ВТЛЖ составила от 4 до 165 мм рт.ст. (в среднем  $74 \pm 5$  мм рт.ст.).

При АВ-задержке в 50 мс средняя величина СГД ВТЛЖ достоверно снизилась до  $36 \pm 5$  мм рт. ст., то есть, на 51% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,01$ ). При величине АВ-задержки в 75 мс СГД ВТЛЖ равнялся в среднем  $31 \pm 6$  мм рт. ст., то есть, был достоверно ниже по сравнению с исходным значением (на 58%) ( $p < 0,01$ ). При АВ-задержке в 100 мс средняя величина СГД ВТЛЖ была также достоверно меньше по сравнению с исходной величиной (на 54%, составив  $34 \pm 6$  мм рт. ст.) ( $p < 0,01$ ). При величине АВ-задержки 120 мс среднее значение СГД ВТЛЖ составило  $42 \pm 5$  мм рт. ст., снизившись на 43% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ).

При значениях АВ-задержки 150 и 200 мс средние значения СГД ВТЛЖ составили  $64 \pm 5$  и  $71 \pm 5$  мм рт. ст., однако эти изменения не являлись статистически достоверными. Не было выявлено статистически значимых различий между степенью изменения СГД ВТЛЖ при величинах АВ-задержки 50, 75, 100 и 120 мс.

Максимальное уменьшение средней величины СГД ВТЛЖ было отмечено при среднем значении АВ-задержки в  $73 \pm 5$  мс.

В то же время при секвенциальной стимуляции средней трети МЖП ни в одном случае не было отмечено статистически достоверного снижения СГД ВТЛЖ.

Так, в покое исходная величина СГД ВТЛЖ колебалась от 6 до 163 мм рт.ст. (в среднем  $74 \pm 5$  мм рт. ст.). При стимуляции средней трети

МЖП в режиме DDD с укороченной АВ-задержкой при величине АВ-интервала в 50 мс среднее значение СГД ВТЛЖ составило  $68 \pm 5$  мм рт. ст., при АВ-задержке в 75 мс –  $63 \pm 5$  мм рт. ст., при АВ-задержке в 100 мс –  $65 \pm 6$  мм рт. ст., при значении АВ-интервала в 120 мс –  $70 \pm 5$  мм рт. ст., при 150 мс –  $72 \pm 6$  мм рт. ст. и при АВ-задержке в 200 мс –  $76 \pm 5$  мм рт. ст.

### АЛГОРИТМ ПРОГРАММИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИИ ГКМП

При программировании ЭКС наибольшее внимание следует уделять следующим параметрам стимуляции.

1. Режим стимуляции. Больным с интактной функцией синусового узла целесообразно устанавливать режим DDD, а при наличии или развитии CCCY использовать частотно-адаптивный режим DDDR.

2. Базисная частота стимуляции у больных с интактной функцией синусового узла устанавливается на 5 имп/мин меньше, чем минимальная ЧСС в покое в ночное время суток. Благодаря этому у пациентов осуществлялась преимущественно двухкамерная Р-управляемая ЭКС без жесткого ограничения нижней границы частоты стимуляции. Такой режим ЭКС является у больных ГКМП более предпочтительным по сравнению с высокой стандартной базисной частотой двухкамерной стимуляции в 50–70 имп/мин, так как у больных ГКМП при относительной брадикардии происходит удлинение времени диастолического наполнения ЛЖ.

При CCCУ и вторичной синусовой брадикардии нижняя частота стимуляции при режиме DDDR подбирается индивидуально на основании динамики клинической картины и ЭхоКГ-критериев.

3. Гистерезис частоты ритма при электрокардиотерапии ГКМП не устанавливается, так как для достижения лечебного эффекта ЭКС необходимо осуществление постоянной синхронизированной с сокращениями предсердий стимуляции верхушки ПЖ.

4. Верхний предел частоты стимуляции целесообразно устанавливать на максимально возможное значение, чтобы у больных с АВ-блокадами высокой степени по возможности исключить гемодинамически невыгодную при электрокардиотерапии ГКМП активацию режима деления ЭКС частоты стимуляции желудочков 2:1 или по типу периодики Венкебаха.

У пациентов с интактной функцией АВ-соединения превышение частотой синусового ритма верхнего предела частоты стимуляции также является нежелательным, поскольку включение режима деления 2:1 или по типу периодики Венкебаха приводит к появлению спонтанных сокращений желудочков, что ухудшает эффективность электротерапии за счет уменьшения числа модифицированных сокращений ЛЖ.

Поэтому верхний предел частоты ЭКС целесообразно устанавливать на 10 имп/мин больше, чем максимально достигнутая при нагрузочной пробе ЧСС с учетом величины общего предсердного рефрактерного периода ЭКС.

5. Частотную адаптацию (режим DDDR) следует программировать с учетом той особенности, что для больных ГКМП тахикардия гемодинамически невыгодна. Поэтому у этих пациентов верхняя сенсорная частота стимуляции не должна

превышать 110 имп/мин (от 90 до 110 имп/мин, в среднем  $93 \pm 3$  имп/мин).

6. АВ-задержка после детектированной предсердной деполяризации устанавливается в соответствии с ее оптимальной величиной, выявленной при ВЭКС, с учетом динамики клинической картины, ЭхоКГ-критериев (динамики величины СГД ВТЛЖ, выраженности ПСД МК, митральной регургитации, ФВ ЛЖ, а также систолического давления в легочной артерии) и необходимости достижения максимального «предвозбуждения» желудочков стимулом ЭКС (наличия на поверхностной ЭКГ наиболее продолжительных комплексов QRS).

Как правило, при электрокардиотерапии ГКМП применяется укороченное значение величины АВ-задержки – от 50 до 120 мс (рис. 23.3).

Результаты нашего исследования, как и данные, полученные другими авторами [13, 14, 17, 44], показали, что в основе лечебного эффекта постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой при ГКМП лежит изменение последовательности сокращения ЛЖ – предвозбуждение его верхушки и задержанная активация верхней трети МЖП. При этом происходит уменьшение выраженности обструкции ВТЛЖ, проявляющее себя в снижении величины СГД и в уменьшении выраженности ПСД МК.

Короткая АВ-задержка необходима для опережения желудочковым импульсом ЭКС распространяющегося антероградно по системе Гиса–Пуркинье спонтанного возбуждения и достижения предвозбуждения верхушки ЛЖ [13].

В то же время в ряде исследований было сделано предположение о том, что, возможно, укороченная АВ-задержка также способна обладать нейромодулирующим эффектом, заключающимся в способности снижать избыточно повышен-

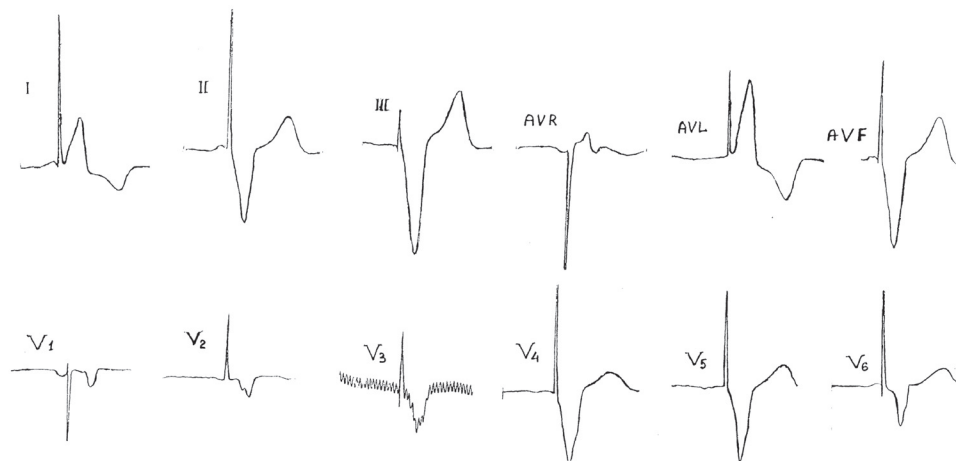


Рис. 23.3. ЭКГ при постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой у больного Б., 48 лет. Диагноз: “Гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма”. Величина АВ-задержки – 50 мс

ный у больных ГКМП симпатический тонус и увеличивать вагусную активность ВНС [29, 46].

7. АВ-задержка после стимулированной предсердной деполяризации программируется таким образом, чтобы ее значение превышало АВ-задержку после детектированного предсердного возбуждения на величину измерявшегося в ходе электрофизиологического исследования (ЭФИ) времени межпредсердного проведения.

8. Динамическая АВ-задержка подбирается индивидуально для более полной синхронизации сокращений предсердий и желудочков и постоянного сохранения максимальной степени «предвозбуждения» желудочков импульсом ЭКС при колебаниях частоты основного ритма. Кроме того, адекватное программирование параметров динамической АВ-задержки способно предотвратить развитие пароксизмов пейсмерной тахикардии (ПМТ) при использовании моделей ЭКС, в которых программируется только продолжительность общего предсердного рефрактерного периода.

Величины АВ-задержки, соответствующие различной ЧСС, устанавливаются в зависимости от динамики величины интервала PQ при изменении ЧСС у каждого конкретного больного при суточном мониторинге ЭКГ или при проведении нагрузочных проб. При этом частоте ритма в покое должна соответствовать АВ-задержка, признанная оптимальной при первичном программировании.

9. Гистерезис АВ-задержки при электрокардиотерапии ГКМП не должен активироваться, так как требуется осуществление постоянной, синхронизированной с предсердной активностью стимуляции верхушки ПЖ.

10. Чувствительность предсердного канала устанавливается таким образом, чтобы быть достаточно высокой для осуществления постоянной синхронизации стимуляции желудочков со спонтанными возбуждениями предсердий.

11. Для профилактики ПМТ целесообразно применять программирование функции однократного удлинения предсердного рефрактерного периода после желудочковой экстрасистолы, частотной адаптации постжелудочкового предсердного рефрактерного периода и динамического V–A-интервала. Значительного удлинения общего предсердного рефрактерного периода и постжелудочкового предсердного рефрактерного периода не стоит допускать, так как это приводит к ограничению верхней, синхронизированной с активностью предсердий, частоты стимуляции желудочков. При этом у больных с интактной функцией АВ-соединения может происходить прекращение стимуляции желудочков, а у пациентов с АВ-блокадой высокой

степени может начинаться стимуляция желудочков с активацией режима деления 2:1 или периодики Венкебаха. В обоих случаях будет наблюдаться снижение эффективности электрокардиотерапии ГКМП.

Остальные параметры постоянной ЭКС программируются по стандартному протоколу.

## СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

### Материал и методы исследования

В период с 1993 по 2007 годы на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции СПб ГУЗ «Городская больница № 26» г. Санкт-Петербурга было обследовано 45 больных ГКМП, которым были имплантированы двухкамерные ЭКС. В группу вошли 27 женщин и 18 мужчин в возрасте от 29 до 74 лет (средний возраст  $51 \pm 2$  года). До имплантации ЭКС о характере основного заболевания (ГКМП) было известно на протяжении от 1 года до 24 лет (в среднем  $5 \pm 1$  год). Больные ГКМП были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты моложе 45 лет ( $n=13$ ), во вторую подгруппу – старше 45 лет ( $n=20$ ). Отдельно также была выделена подгруппа больных ГКМП, имевших АВ-блокаду высокой степени ( $n=12$ ).

Во всех случаях была отмечена резистентность симптомов заболевания к длительно проводившейся медикаментозной терапии.

До имплантации ЭКС у 77% больных имели место обмороки. Функциональный класс ХСН составил в среднем  $2,6 \pm 0,1$ , стенокардии –  $2,3 \pm 0,1$ . У 27% пациентов исходно были отмечены пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, у 22% – пароксизмы трепетания предсердий, пароксизмальная желудочковая тахикардия наблюдалась в 26% случаев.

Показанием к имплантации ЭКС в 5 случаях послужила полная АВ-блокада, в 3 случаях – АВ-блокада II степени и в 4 случаях – СССУ; 33 больным ГКМП, имеющим интактную функцию синусового узла и АВ-соединения, ЭКС были имплантированы в связи с резистентностью симптомов заболевания к лекарственной терапии в соответствии с Методическими рекомендациями МЗ РФ № 96/151 после проведения оценки динамики СГД ВТЛЖ на фоне временной двухкамерной ЭКС.

Срок наблюдения больных данной группы составил от 6 до 12 лет (в среднем  $10,2 \pm 2$  года).

Всем больным выполнялись следующие исследования:

1. Клиническая оценка выраженности симптомов ГКМП – обмороков, ХСН (использовалась функциональная классификация Нью-Йорк-

кой ассоциации сердца NYHA), стенокардии а также аритмий сердца.

2. Оценка динамики показателей обращаемости населения за медицинской помощью: частоты вызовов неотложной медицинской помощи; частоты экстренных госпитализаций, связанных с декомпенсацией заболевания; частоты плановых госпитализаций, обусловленных прогрессированием ГКМП, а также средней длительности экстренных и плановых госпитализаций.

3. Нагрузочный тест с шестиминутной ходьбой, который проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ECS, 2001).

4. Велоэргометрия. Исследование выполнялось при отсутствии противопоказаний. Применялась стандартная методика Д.М. Аронова (1995) с регистрацией ЭКГ-отведений по Небу на электрокардиографе “Мингограф-34” (“Siemens-Elementa”, Швеция).

5. Эхокардиография. Всем больным исходно оценивались следующие параметры: толщина стенок камер сердца, размеры его полостей, характеристики трансмитрального кровотока, наличие и степень митральной и трикуспидальной регургитации, величина ФВ ЛЖ (по методике Simpson), величина систолического давления в ЛА. Также измерялась величина СГД ВТЛЖ и оценивалось наличие и выраженность ПСД МК в баллах по методике L. Fananapazir [12].

6. Суточное мониторирование ЭКГ производилось носимым устройством “Кардиотехника-4000” (“Инкарт”, Россия), исследование проводилось по стандартному протоколу.

7. Больным с интактной функцией синусового узла выполнялось исследование variability сердечного ритма. Оценка ВСР проводилась согласно стандартам Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электрокардиостимуляции и электрофизиологии (1996).

8. Коронарография. Для проведения коронарографии использовались ангиографическая система “Multistar” (“Siemens”, ФРГ) и катетеры производства фирмы “Baxter” (ФРГ) и “Johnson and Johnson” (США).

9. Временная эндокардиальная двухкамерная ЭКС с одномоментным зондированием восходящей аорты, полости ЛЖ и вентрикулографией полости ЛЖ. Исследование применялось для изучения влияния двухкамерной ЭКС на показатели внутрисердечной ГД – величины СГД ВТЛЖ, КДД ЛЖ и  $dp/dt$ . Эти показатели регистрировались в течение одной минуты на фоне собственного синусового ритма, а затем при ЭКС в режимах ААI с базовой частотой 90 имп/мин, DDD с базовой частотой 90 имп/мин и величи-

нами АВ-задержки в 50, 75, 100, 120, 150 и 200 мс при положении желудочкового электрода сперва в верхушке ПЖ, а затем в верхней трети МЖП (рис. 23.4).

Временная стимуляция проводилась с помощью наружного КС “ERA 300” производства фирмы “Biotronik” (ФРГ). Регистрация внутрисердечной электрограммы и инвазивное измерение давления в полостях сердца осуществлялось с помощью ангиографической системы “Multistar” (“Siemens”, ФРГ).

При оценке статистической значимости различий полученных данных, так как распределения отличались от нормальных, применялись непараметрические критерии: критерий знаков, парный критерий Вилкоксона (T), критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (U), критерий Рэнка, а также точный метод Фишера. При значениях  $p$  меньших, чем 0,05, различия считались достоверными.

Критерий  $t$  Стьюдента, за исключением оценки достоверности динамики показателей ВСР, показателей ЭКГ и показателей фазовой структуры сердечной деятельности, не применялся.

#### Результаты электрокардиотерапии гипертрофической кардиомиопатии

Через 1 год наблюдения смертность среди 45 больных ГКМП, находившихся на постоянной

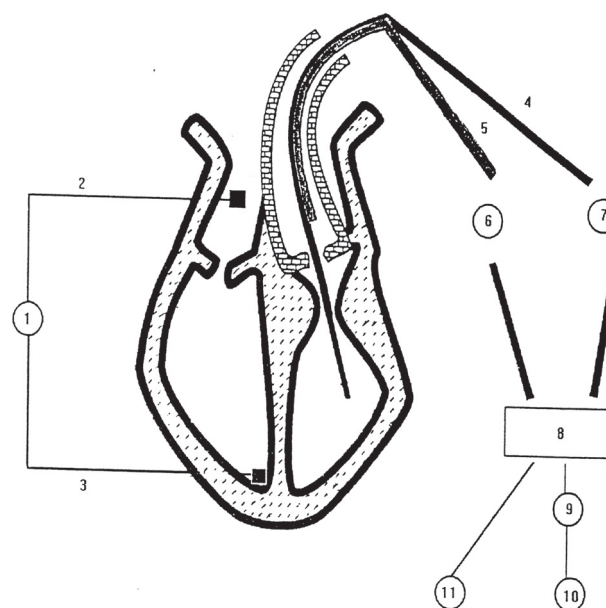


Рис. 23.4. Схема исследования динамики СГД ВТЛЖ под влиянием временной двухкамерной ЭКС. Примечание: 1 – временный ЭКС, 2 – предсердный электрод, 3 – желудочковый электрод, 4 и 5 – артериальные катетеры, установленные в полости ЛЖ и восходящей аорте, 6 и 7 – датчики давления, 8 – двухканальный усилитель датчиков давления, 9 – аналого-цифровой преобразователь, 10 – персональный компьютер, 11 – аналоговый регистратор



двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой, составила 0%.

Через 5 лет электрокардиотерапии внезапно умерло 3 больных. Общая смертность, как и внезапная, составила к пятому году наблюдения у пациентов данной группы 5,7%. В 2 случаях причиной смерти послужили желудочковые тахикардии, в 1 случае – ТЭЛА.

Еще через 5 лет наблюдения умерло 4 больных. В 2 случаях смерть носила внезапный характер и была обусловлена у 1 пациента желудочковыми аритмиями и еще у 1 – эпизодом ТЭЛА.

В одном случае смерть носила прогнозируемый характер и была обусловлена острой почечной недостаточностью вследствие интоксикации, обусловленной гангреной правой нижней конечности (отказ больного от ампутации нижней конечности). Еще в одном случае смерть была вызвана политравмой при дорожно-транспортном происшествии.

Таким образом, общая смертность среди больных ГКМП, которым проводилась двухкамерная ЭКС с укороченной АВ-задержкой, через 10 лет наблюдения составила 13%, сердечная смертность – 9%, внезапная сердечная смертность – 7,5%. В то же время в контрольной группе больных ГКМП, находившихся на однокамерных режимах кардиостимуляции, через 10 лет наблюдения общая смертность составила 50%, сердечная смертность – 44%, а внезапная сердечная смертность – 33%.

К десятому году наблюдения обмороки сохранились у 5 (13,2%) из оставшихся 38 пациентов. Функциональный класс ХСН снизился в среднем с  $2,6 \pm 0,1$  до  $1,6 \pm 0,1$ , а стенокардии – с  $2,3 \pm 0,1$  до  $1,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ).

На протяжении 10 лет наблюдения на фоне двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой было отмечено достоверное снижение частоты возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолии. В то же время электрокардиотерапия ГКМП не оказала значимого влияния на частоту возник-

новения и продолжительность пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий.

При этом через 10 лет наблюдения обмороки сохранились у 87% больных ГКМП контрольной группы. Среднее значение функционального класса ХСН увеличилось у этих пациентов с  $2,6 \pm 0,1$  исходно до  $3,1 \pm 0,1$ , а стенокардии – с  $2,1 \pm 0,1$  до  $3,0 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). Характер течения аритмий у больных контрольной группы достоверно не изменился.

Динамика показателей обращаемости населения за медицинской помощью у больных ГКМП с имплантированными двухкамерными ЭКС через 10 лет электрокардиотерапии представлена в табл. 23.1. Было отмечено достоверное уменьшение частоты вызовов неотложной медицинской помощи, частоты экстренных госпитализаций, продолжительности экстренных госпитализаций, а также частоты плановых госпитализаций ( $p < 0,05$ ).

В то же время эффективность электрокардиотерапии ГКМП в отдаленном периоде оказалась ниже, чем на протяжении первого года двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой. Так, согласно нашим данным, если к концу первого года от начала электрокардиотерапии эффективность метода составила 92%, то к десятому году от начала двухкамерной стимуляции данный показатель составил 73%. Полученные нами результаты совпадают с данными, опубликованными другими авторами. В этих работах также отмечена высокая эффективность электрокардиотерапии ГКМП на протяжении первого года стимуляции (90–92%); сообщается, что под воздействием постоянной секвенциальной стимуляции симптомы ГКМП к первому году электрокардиотерапии полностью исчезают у 33% больных, становятся менее выраженными у 56% и не меняются только в 8,3% случаев [5, 11, 13].

В то же время результаты оценки эффективности электрокардиотерапии ГКМП в отдаленном периоде оказались противоречивыми, а зачастую и диаметрально противоположными. Так, согласно данным, приведенным одними

Таблица 23.1

Динамика показателей обращаемости населения за медицинской помощью у больных ГКМП с имплантированными двухкамерными ЭКС через 10 лет электрокардиотерапии

Показатель	Исходно	Через 10 лет ЭКТ
Частота вызовов неотложной медицинской помощи (раз в году, $M \pm m$ )	$4,2 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,6^*$
Частота экстренных госпитализаций (раз в году, $M \pm m$ )	$2,6 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4^*$
Частота плановых госпитализаций (раз в году, $M \pm m$ )	$2,8 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,4^*$
Средняя продолжительность экстренных госпитализаций (дней в году, $M \pm m$ )	$18,7 \pm 0,9$	$14,3 \pm 0,9^*$
Средняя продолжительность плановых госпитализаций (дней в году, $M \pm m$ )	$11,4 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,9$

Примечание: \* –  $p < 0,05$

авторами, эффективность электрокардиотерапии ГКМП в отделенном периоде остается такой же высокой, как и в ближайшем периоде наблюдения, причем данный метод немедикаментозного лечения эффективен практически у всех больных обструктивной формой ГКМП, у которых при временной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой наблюдается уменьшение величины СГД ВТЛЖ более чем на 25% [32, 34, 37, 40, 41, 48, 49, 50].

Согласно результатам, приведенным другими авторами, двухкамерная ЭКС с укороченной АВ-задержкой может вызывать у больных ГКМП субъективное улучшение, сопоставимое с эффектом плацебо, однако это улучшение не подтверждается данными объективных исследований, в первую очередь оценкой динамики содержания кислорода в тканях при проведении нагрузочных проб. Тем не менее, в этом же исследовании отмечается достоверное, выраженное и стойкое уменьшение у больных ГКМП величины СГД ВТЛЖ, выраженности ПСД МК и степени митральной регургитации. Согласно выводам данного исследования двухкамерная стимуляция не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения резистентной к лекарственной терапии ГКМП, но может быть эффективна у отдельных пациентов пожилого возраста, имеющих традиционные показания к имплантации ЭКС – СССУ или АВ-блокаде высокой степени [42, 43].

В ряде других работ было отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов ГКМП, подтвержденное данными объективных исследований (ЭхоКГ, динамикой содержания тканевого кислорода при нагрузочных пробах) у больных старше 50–65 лет, и не было выявлено

улучшения клинических и ГД-показателей у более молодых пациентов [48, 49].

Диаметрально противоположными оказались даже результаты двух мультицентровых двойных рандомизированных исследований, выполненных по практически идентичному дизайну – RISC и M-PATHY [50, 51].

Была выявлена группа больных, нечувствительных к постоянной двухкамерной ЭКС с укороченным АВ-интервалом. Причем была установлена тесная и достоверная корреляционная связь между возрастом больных и эффективностью электрокардиотерапии ( $r=0,8$ ,  $p<0,01$ ).

Так, оказалась, что двухкамерная ЭКС не эффективна у больных ГКМП моложе 45 лет и обладает хорошим клиническим эффектом у пациентов старше 45 лет.

Кроме того, мы также выявили тесную и достоверную корреляционную зависимость ( $r=0,75$ ,  $p<0,01$ ) между эффективностью электрокардиотерапии у больных ГКМП и наличием у них АВ-блокады высокой степени. Было установлено, что у пациентов, даже моложе 45 лет, имеющих АВ-блокаду II–III степеней, двухкамерная ЭКС обладает хорошим клиническим эффектом.

### Влияние электрокардиотерапии ГКМП на параметры внутрисердечной гемодинамики и морфометрические показатели сердца

Исходная ЭхоКГ-картина заболевания у больных ГКМП до установки двукамерных ЭКС и ее динамика через 12 месяцев, 5 и 10 лет от начала электрокардиотерапии представлены в табл. 23.2.

Согласно результатам первичного ЭхоКГ-исследования у всех 45 больных имела место гипертрофия МЖП – ее толщина в верхней трети состав-

Таблица 23.2

Динамика эхокардиографических показателей на фоне электрокардиотерапии ГКМП

Эхокардиографические показатели (M±m)	Исходно	Через 1 год ЭКТ	Через 10 лет ЭКТ
Толщина стенок ЛЖ, см:			
– верхняя треть МЖП	2,3±0,1	2,2±0,1	2,4±0,1
– средняя треть МЖП	2,4±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1
– задняя стенка ЛЖ	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1
Размеры камер сердца, см:			
– левое предсердие	4,8±0,2	4,8±0,2	5,5±0,2*
– левый желудочек	4,4±0,1	4,4±0,1	4,7±0,1
– правое предсердие	4,6±0,2	4,6±0,2	4,8±0,2
– правый желудочек	3,3±0,1	3,3±0,1	3,4±0,1
Степень митральной регургитации	1,4±0,1	1,2±0,1**	1,3±0,1
Степень трикуспидальной регургитации	0,15±0,1	0,15±0,1	0,25±0,1
Выраженность ПСД МК (баллы по L. Fananapazir)	0,94±0,15	0,66±0,15*	0,63 ±0,15
СГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	76±5	11±5*	16±5
Соотношение пиков E/A	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1

Примечание: \* –  $p<0,01$ , \*\* –  $p<0,05$ , ЭКТ – электрокардиотерапия

ляла от 1,4 до 3,6 см (в среднем  $2,3 \pm 0,1$  см), а в средней трети – от 1,5 до 3,4 см (в среднем  $2,4 \pm 0,1$  см). Толщина задней стенки ЛЖ варьировала от 1,1 до 2,1 см (в среднем  $1,6 \pm 0,1$  см).

Дилатация ЛЖ наблюдалась в 17% случаев. Диастолический размер ЛЖ у этих пациентов колебался от 6,1 до 6,8 см. У остальных больных диастолический размер ЛЖ находился в пределах от 3,4 до 5,0 см.

Митральная регургитация исходно была отмечена в 81% случаев. Трикуспидальная регургитация первой степени наблюдалась у 8 пациентов данной группы. ПСД МК имелось у 70% больных.

Величины СГД ВТЛЖ, измерявшиеся исходно в состоянии покоя с помощью постоянно-волнового режима доплер-ЭхоКГ, совпали во всех случаях со значениями, полученными при инвазивной манометрии, и составили от 4 до 165 мм рт. ст. (в среднем  $76 \pm 5$  мм рт. ст.). У 9 больных величина СГД ВТЛЖ в состоянии покоя была меньше 25 мм рт. ст. Однако после провоцирующих проб (сублингвального приема нитроглицерина) СГД ВТЛЖ во всех 9 случаях превысил уровень в 25 мм рт. ст., колеблясь в пределах от 36 до 49 мм рт. ст. Следовательно, у этих пациентов имелась латентная обструкция ВТЛЖ.

При исследовании трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме соотношение пиков Е/А менее единицы (от 0,5 до 0,95) наблюдалось в 34% случаев, равное единице – в 9% случаев, у остальных больных данный параметр превышал единицу (от 1,13 до 2,2).

Через год электрокардиотерапии у большинства больных (89%) наблюдалось достоверное ( $p < 0,01$ ), выраженное и стойкое снижение СГД ВТЛЖ. Только у 8% больных величина СГД ВТЛЖ в состоянии покоя превысила уровень 25 мм рт. ст., еще в 4% случаев данный уровень был превышен при проведении провоцирующих проб с нитроглицерином.

Так же в целом по группе больных было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение выраженности митральной регургитации в среднем с  $1,4 \pm 0,1$  до  $1,2 \pm 0,1$ , а ПСД МК – с  $0,94 \pm 0,15$  до  $0,66 \pm 0,15$  баллов ( $p < 0,01$ ).

Не было отмечено значимой динамики толщины стенок ЛЖ и размеров камер сердца. В то же время у 7 пациентов данной группы через 12 месяцев электрокардиотерапии наблюдалось незначительное (от 0,4 до 0,7 см) уменьшение толщины верхней трети МЖП и еще у 5 больных – уменьшение толщины средней трети МЖП на 0,4–0,6 см. Уменьшение толщины задней стенки ЛЖ (на 0,5–0,8 см) имело место в 3 случаях. Увеличение толщины верхней трети МЖП (на 0,6–0,8 см) наблюдалось в трех случаях.

Через 10 лет наблюдения у большинства пациентов (79%) СГД ВТЛЖ в состоянии покоя был ниже уровня 25 мм рт. ст. В среднем по группе больных СГД ВТЛЖ по сравнению с данными, полученными через 1 год наблюдения, достоверно не изменился, оставаясь стабильно низким, и составил  $16 \pm 5$  мм рт. ст. (рис. 23.5).

Низким в группе больных ГКМП через 10 лет электрокардиотерапии был и второй эхокардиографический показатель, отражающий выраженность обструкции ВТЛЖ – степень ПСД МК. Так, через 10 лет наблюдения данный показатель составил  $0,63 \pm 0,15$  против  $0,62 \pm 0,15$  через 5 лет электрокардиотерапии.

Достоверно, по сравнению с данными, полученными через 1 год наблюдения, не увеличилась также средняя степень митральной и трикуспидальной регургитации, составив через 10 лет наблюдения соответственно  $1,2 \pm 0,1$  и  $0,25 \pm 0,1$ .

Большой интерес представляет тот факт, что через 10 лет электрокардиотерапии у больных ГКМП не было отмечено достоверного увеличения толщины стенок ЛЖ. Ни у одного из больных не наблюдалось утолщения МЖП либо задней стенки ЛЖ. При этом еще в 3 случаях (а также в 12 случаях, зарегистрированных через пять лет наблюдения) имело место снижение толщины стенок ЛЖ на 0,4–0,8 см.

У больных ГКМП контрольной группы к десятому году наблюдения было отмечено статистически значимое утолщение верхней трети МЖП с  $2,5 \pm 0,1$  до  $3,3 \pm 0,1$  мм, средней трети МЖП с  $2,3 \pm 0,1$  до  $3,2 \pm 0,1$  мм и задней стенки ЛЖ с  $1,7 \pm 0,1$  до  $2,5 \pm 0,1$  мм ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, на фоне длительной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой нами было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение

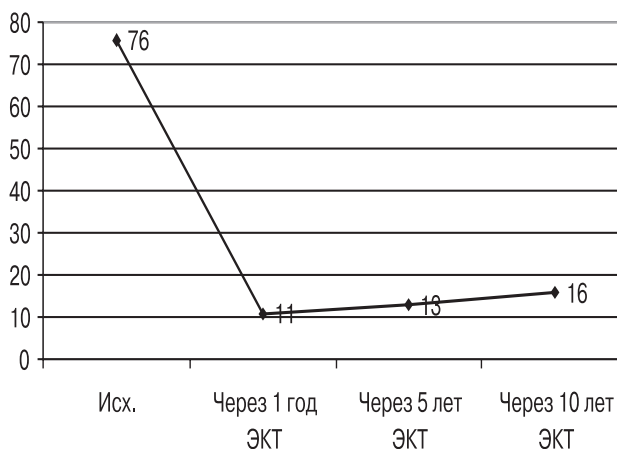


Рис. 23.5. Динамика средней величины СГД ВТЛЖ у больных ГКМП на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой

средних значений амплитуды зубца S в отведениях  $V_1$  и  $V_2$ , а также отсутствие динамики амплитуды зубца R в отведении  $V_5$ . У больных ГКМП, находившихся на электрокардиотерапии, эти результаты косвенно отразили, с одной стороны, тенденцию к уменьшению толщины МЖП и, с другой стороны, тенденцию к замедлению гипертрофии миокарда ЛЖ.

В 1994 году L. Fanaparazir и соавт. высказали предположение о том, что эффект двухкамерной ЭКС при ГКМП сложен и состоит как минимум из двух фаз. Первая фаза возникает непосредственно после начала стимуляции, в ней изменения внутрисердечной гемодинамики носят функциональный характер и прекращаются сразу же после отключения ЭКС. Но приблизительно через год электрокардиотерапии наступает вторая фаза, которая обусловлена изменением структуры сердца и проявляет себя в дальнейшем усилении лечебного эффекта электрокардиотерапии [12].

По мнению ряда авторов, такая структурная перестройка сердца наблюдается приблизительно у 23% больных и заключается, главным образом, в уменьшении массы миокарда ЛЖ за счет снижения толщины передней части МЖП, дистальной части передней стенки ЛЖ, а также зоны миокарда ЛЖ, находящейся в непосредственной близости от точки фиксации желудочкового электрода в верхушке ПЖ [5, 12, 15].

Структурные изменения миокарда ЛЖ под влиянием электрокардиотерапии (уменьшение массы миокарда ЛЖ) были также описаны N. Sadoul и соавт. [16].

В пользу теории ремоделирования миокарда ЛЖ под воздействием электрокардиотерапии говорят и данные, полученные D. McAreavey [6] и L. Fanaparazir [12] при проведении проб с отключением ЭКС на протяжении нескольких месяцев. При этом у больных ГКМП было отмечено постепенное прогрессирование симптомов заболевания, которое, однако, так и не достигло их исходного уровня, а также медленное увеличение величины СГД ВТЛЖ, также остававшейся ниже величины, измеренной до имплантации ЭКС.

Гипотеза о ремоделировании ЛЖ под влиянием электрокардиотерапии также подтверждается данными, полученными нами при оценке динамики толщины стенок ЛЖ под влиянием электрокардиотерапии у отдельно взятых пациентов. Так, у 9 больных ГКМП на фоне двухкамерной ЭКС с короткой АВ-задержкой в сроки от 5 до 10 лет наблюдения было выявлено достоверное уменьшение толщины верхней трети МЖП, у 7 больных в те же сроки электрокардиотерапии – уменьшение толщины средней тре-

ти МЖП и в 11 случаях – уменьшение толщины задней стенки ЛЖ.

Поэтому мы полагаем, что на фоне электрокардиотерапии ГКМП происходит ремоделирование ЛЖ, заключающееся в замедлении скорости гипертрофии миокарда ЛЖ, а в ряде случаев и в ее обратной динамике.

В основе механизма такого ремоделирования ЛЖ у больных ГКМП под влиянием электрокардиотерапии может лежать уменьшение влияния катехоламинов на миокард ЛЖ. Известно, с одной стороны, что одним из основных патогенетических факторов прогрессирования гипертрофии миокарда ЛЖ при ГКМП является хроническое повышение активности циркулирующих и тканевых катехоламинов, увеличение в миокарде количества тропных к ним рецепторов и повышение чувствительности этих рецепторов к воздействию нейрогормонов [55, 56]. С другой стороны, результаты нашего исследования показали, что одним из основных механизмов лечебного эффекта электрокардиотерапии при ГКМП является именно нормализация симпатовагального баланса ВНС.

За 10 лет наблюдения было выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение полости левого предсердия (ЛП). Полученные результаты позволяют предположить, что постоянная двухкамерная ЭКС с укороченной продолжительностью АВ-задержки способна обладать также и негативным воздействием на морфометрическую структуру сердца – способствовать увеличению полости ЛП.

### Динамика показателей ВСП на фоне двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой у больных ГКМП

Исходно, до имплантации ЭКС, у больных ГКМП при оценке временных показателей ВСП было выявлено снижение вариабельности сердечного ритма.

Так, величина показателя rMSSD исходно составила в среднем  $18 \pm 3$  мс, показателя  $pNN_{50}$  –  $7 \pm 2\%$ , а показатель  $NN_{50 \text{ count}}$  равнялся в среднем  $32 \pm 4$ .

Соотношение показателей спектрального анализа ВСП показывало увеличение мощности спектра в области низких частот (LF) и снижение мощности спектра в области высоких частот (HF).

Так, исходно мощность спектра в области низких частот составила в среднем  $630 \pm 21$  мс<sup>2</sup> и  $94 \pm 2$  н.е., мощность спектра в области высоких частот –  $165 \pm 11$  мс<sup>2</sup> и  $23 \pm 2$  н.е., соотношение  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$  в среднем равнялось  $4,1 \pm 1$ . Общая мощность спектра составила  $1921 \pm 62$  мс<sup>2</sup>.

Таким образом, соотношение показателей спектрального анализа свидетельствовало о на-

рушении у больных ГКМП симпатовагального баланса с усилением симпатического тонуса и со снижением парасимпатического влияния.

Через 10 дней после имплантации ЭКС на фоне синусового ритма при отключенных ЭКС не было отмечено достоверной динамики ни временных, ни спектральных показателей ВСП. Средняя величина показателя rMSSD составила  $19 \pm 3$  мс, показателя  $pNN_{50} - 7 \pm 2\%$  и показателя  $NN_{50\text{ count}} - 32 \pm 4$ .

Общая мощность спектра составила  $1932 \pm 62$  мс<sup>2</sup>. Мощность спектра в области низких частот равнялась в среднем  $625 \pm 21$  мс<sup>2</sup> и  $92 \pm 2$  н.е., мощность спектра в области высоких частот –  $174 \pm 11$  мс<sup>2</sup> и  $22 \pm 2$  н.е., соотношение  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$  в среднем составило  $4,2 \pm 1$ .

В то же время на фоне стимуляции в режиме DDD с величинами АВ-задержки от 50 до 120 мс у 89% больных наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение вариабельности сердечного ритма, а также нормализация показателей спектрального анализа ВСП – снижение выражаемой в нормированных единицах мощности спектра в области низких частот, увеличение выражаемой в нормированных единицах мощности спектра в области высоких частот и соответственно снижение соотношения  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$ .

Так, на фоне стимуляции с оптимальным значением укороченной АВ-задержки было отмечено достоверное снижение мощности спектра в области низких частот до  $63 \pm 2$  н.е., увеличение мощности спектра в области высоких частот до  $36 \pm 2$  н.е. и уменьшение соотношения  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$  до  $1,75 \pm 1$ . Также наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение мощности спектра в области высоких частот до  $215 \pm 12$  мс<sup>2</sup> и снижение мощности спектра в области низких частот до  $527 \pm 23$  мс<sup>2</sup>. Общая мощность спектра достоверно не изменилась, составив  $1985 \pm 63$  мс<sup>2</sup>. При анализе временных показателей ВСП на фоне двухкамерной стимуляции с короткой АВ-задержкой наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение среднего значения показателя rMSSD до  $37 \pm 3$  мс, увеличение величины показателя  $pNN_{50}$  в среднем до  $14 \pm 2\%$  и среднего значения показателя  $NN_{50\text{ count}}$  до  $41 \pm 4$ .

Через 1 год электрокардиотерапии было проведено повторное исследование ВСП.

При изучении временных показателей ВСП было выявлено достоверное и стойкое увеличение ВСП ( $p < 0,05$ ).

Средняя величина показателя rMSSD составила  $39 \pm 3$  мс, средняя величина показателя  $pNN_{50} - 16 \pm 2\%$ , а показатель  $NN_{50\text{ count}}$  равнялся в среднем  $39 \pm 4$ .

Спектральные показатели ВСП через год электрокардиотерапии отражали стабильно сохра-

нявшуюся тенденцию к нормализации соотношения мощности спектра в области низких частот к мощности спектра в области высоких частот и, таким образом, к нормализации баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Так, среднее значение LF составило  $542 \pm 23$  мс<sup>2</sup> и  $LF_{\text{norm}} - 62 \pm 2$  н.е., среднее значение HF –  $223 \pm 12$  мс<sup>2</sup> и  $HF_{\text{norm}} - 38 \pm 2$  н.е. Соотношение  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$  равнялось в среднем  $1,6 \pm 1$ . Общая мощность спектра составила  $1974 \pm 63$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Через 10 лет электрокардиотерапии среднее значение LF составило  $537 \pm 23$  мс<sup>2</sup>,  $LF_{\text{norm}} - 63 \pm 2$  н.е., значение HF и  $HF_{\text{norm}}$  равнялось в среднем  $267 \pm 12$  мс<sup>2</sup> и  $39 \pm 2$  н.е. соответственно. Среднее значение соотношения  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$  составило  $1,6 \pm 1$ . Средняя общая мощность спектра равнялась  $1939 \pm 63$  мс<sup>2</sup>.

Среднее значение показателя rMSSD равнялось  $40 \pm 3$  мс, средняя величина показателя  $pNN_{50}$  составила  $15 \pm 2\%$ , а показателя  $NN_{50\text{ count}} - 37 \pm 4$ .

Таким образом, на протяжении 10 лет электрокардиотерапии, с момента начала постоянной двухкамерной ЭКС с оптимизированным значением укороченной АВ-задержки, у больных ГКМП наблюдались достоверное и стойкое увеличение вариабельности сердечного ритма и нормализация соотношения  $LF_{\text{norm}}/HF_{\text{norm}}$ , отражающего состояние баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Динамика временных и спектральных показателей ВСП отражена на рис. 23.6–23.8.

Стойкая нормализация у больных данной группы временных и спектральных показателей ВСП, с одной стороны отражает улучшение клинического течения ГКМП и внутрисердечной ге-

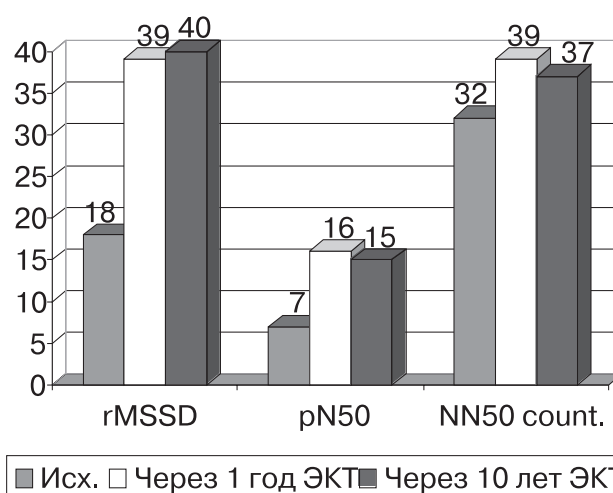


Рис. 23.6. Динамика средних величин временных показателей ВСП у больных ГКМП на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой. ЭКТ – электрокардиотерапия

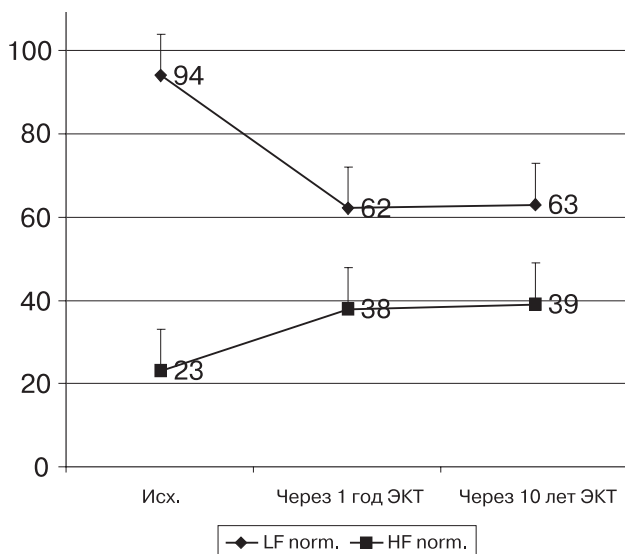


Рис. 23.7. Динамика средних величин показателей спектрального анализа ВСП у больных ГКМП на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой. ЭКТ – электрокардиотерапия

динамики, а с другой – является маркером улучшения прогноза этих пациентов.

Известно, что у больных ГКМП обычно наблюдается снижение ВСП, а также увеличение мощности спектра в области низких частот, уменьшение мощности спектра в области низких частот и увеличение соотношения  $LF_{norm}/HF_{norm}$ . Эти изменения спектральных показателей ВСП большинством авторов связываются с нарушением баланса ВНС – повышением симпатического тонуса и снижением парасимпатической активности. Симпатовагальный дисбаланс при ГКМП расценивается как один из возможных механизмов развития и прогрессирования забо-

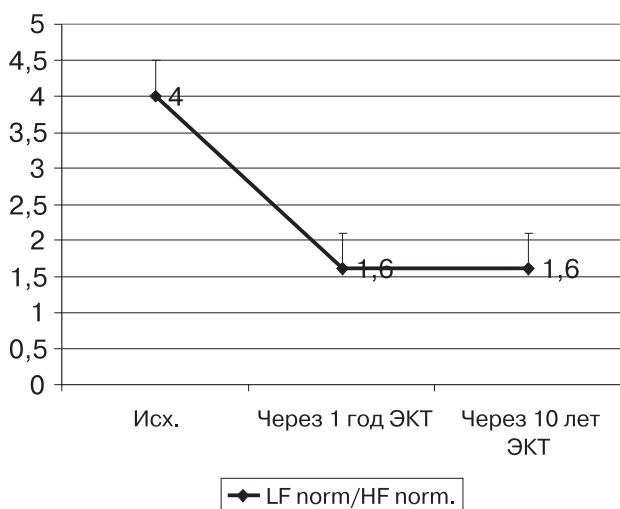


Рис. 23.8. Динамика средней величины соотношения  $LF_{norm}/HF_{norm}$  спектрального анализа ВСП у больных ГКМП на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой. ЭКТ – электрокардиотерапия

левания наряду с первичным поражением клапанного аппарата (удлинением и пролапсом передней створки МК, а также удлинением его хорд), приводящим к среднесистолическому противостоянию МК и гипертрофированных передней стенки ЛЖ и МЖП [57–61].

Доказана тесная прямая корреляционная связь между снижением ВСП и изменением показателей спектрального анализа, с одной стороны, и выраженностью основных клинических проявлений ГКМП (обмороков, ангинозного синдрома, ХСН, желудочковых аритмий), степенью обструкции ВТЛЖ и митральной регургитации, а также индексом массы ЛЖ и риском внезапной сердечной смерти, с другой стороны [58–62].

Результаты нашего исследования показали, что на фоне постоянной двухкамерной ЭКС с оптимальной продолжительностью укороченной АВ-задержки у больных ГКМП наблюдалось достоверное увеличение ВСП, увеличение общей мощности спектра, а также нормализация исходно повышенного соотношения  $LF_{norm}/HF_{norm}$ . Таким образом, двухкамерная ЭКС с укороченной АВ-задержкой достоверно снижает смертность у больных ГКМП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение отдаленных результатов электрокардиотерапии ГКМП и механизмов лечебного эффекта двухкамерной ЭКС с укороченной АВ-задержкой позволило, с одной стороны, доказать эффективность этого метода немедикаментозного лечения гипертрофической кардиомиопатии, а с другой – уточнить показания и противопоказания к применению электрокардиотерапии ГКМП.

Действительно, в настоящее время стало очевидным, что у пациентов с выраженной клинической симптоматикой вместо двухкамерной ЭКС более предпочтительным является использование таких высокоэффективных методов хирургического лечения ГКМП, как септальная миотомия или внутрикоронарная септальная спиртовая деструкция. Также были исключены показания к профилактической имплантации двухкамерных ЭКС у асимптомных больных в случаях эффективности медикаментозной терапии и у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ.

В то же время электрокардиотерапия должна применяться у больных ГКМП, имеющих показания к применению этого метода лечения, в особенности у пожилых пациентов, а также у больных, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, когда использование других, более инвазивных методов лечения заболевания становится зачастую невозможным.

Не вызывает сомнения необходимость имплантации пациентам с ГКМП, имеющим показания к установке электрокардиостимуляторов в связи с брадикардиями, двухкамерных ЭКС с последующим программированием укороченной продолжительности АВ-задержки под контролем клинического течения заболевания и показателей внутрисердечной гемодинамики.

Учитывая, что желудочковые тахикардии являются одним из наиболее часто встречаемых осложнений ГКМП и одной из основных непосредственных причин внезапной сердечной смерти при данном заболевании, в дальнейшем, видимо, следует ответить на вопрос: не следует ли для электрокардиотерапии гипертрофической кардиомиопатии имплантировать двухкамерные кардиовертеры-дефибрилляторы вместо двухкамерных электрокардиостимуляторов?

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Duport G, Valeix B, Lefevre J-C, et al. Interet de la stimulation ventriculaire droite permanente dans la cardiomyopathie obstructive. *Nouv Presse Med* 1978; 32(3):2868–2869.
- McDonald KM, O'Sullivan JJ, King G, et al. Dual chamber pacing improves left ventricular filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1989; 10(2):401.
- McDonald KM, Maurer B. Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 1991; 68(1):108–110.
- Ovadia MC, Clyne D, Tripodi L, et al. Dual chamber permanent pacing is an alternative to surgery in hypertrophic cardiomyopathy with severe left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 1990; 82(2):333.
- Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339(8805):1318–1323.
- McAreevey D, Fananapazir L. Altered cardiac hemodynamic and electrical state in normal sinus rhythm after chronic dual-chamber pacing for relief of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 1992; 70(6):651–656.
- Matsumoto K, Saitou J, Mukousaka K, et al. Influences of pacing site changes on the hemodynamic improvement by DDD pacing in HОСМ. *PACE* 1993; 7(II):1598.
- Sadoul N, Simon JP, de Chillou C, et al. Long-term dual chamber pacing improves hemodynamic function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 1993; 5(II):1120.
- Fananapazir L, Tripodi D, Panza JA, et al. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adren-ergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85(6):2149–2161.
- Tascon J, Albarran A, Perez-Carasa MA, et al. Tratamiento de la miocardiopatia hipertrofica obstructiva refractaria al tratamiento medico con estimu-lacion DDD. *Revista Espanola de Cardiologia* 1994; 5:294–302.
- Tascon J, Albarran A, et al. El tratamiento quirurgico precoz de la miocardiopatia hipertrofica obstructiva sintomatica. Argumentos en contra. *Revista Espanola de Cardiologia* 1995; 4:229–234.
- Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 6:2731–2742.
- Betocchi S, Losi MA, Piscione F, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Amer J Cardiol* 1996; 7:498–502.
- Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996; 1:44–49.
- Kappenberger L, Aebischer N, Jeanrenaud X. L'apport de la stimulation cardiaque dans les cardiomyopathies hypertrophiques obstructive. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 1994; 10:573–577.
- Sadoul N, Simon P, de Chillou C, et al. Interets de la stimulation cardiaque permanente dans les myocardiopathies hypertrophiques et obstructives rebelles au traitement medical. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1994; 10:1315–1323.
- Юзвинкевич С.А., Федоров В.В., Крутиков А.Н., Домашенко А.А., Хирманов В.Н., Шальдах М. Опыт применения электрокардиостимуляции в терапии больных гипертрофической кардиомиопатией. *Progress in Biomedical Research* 1997; 1:23–38.
- Jeanrenaud X, Kappenberger L. The optimal patient for pacemaker-treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1993; 5(II):1120.
- Begley D, Mohiddin S, Fananapazir L, et al. Dual chamber pacemaker therapy for mid-cavity obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 2001; 11:1639–1644.
- Hochleither M, Hortnagl H, Fridrich L. Longterm efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 4:1320–1325.
- Seidelin PH, Jones GA, Boon NA. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy without obstruction. *Lancet* 1992; 340(8815):369.
- Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 4:283–288.
- Cannon RO, Tripodi D, Dilsizian V, et al. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 1994; 8:571–576.
- Guize L, Iliou MC, Lavergne T, et al. Le traitement de la cardiomyopathie obstructive par la stimulation ventriculaire apicale permanente. *Ann Cardiol Angeiol* 1995; 1:37–40.
- Зверев О.Г., Хирманов В.Н., Юзвинкевич С.А. и др. Модуляция кардиопульмонального барорецепторного рефлекса программированием атрио-вентрикулярной задержки при электрокардиостимуляции. *Progress in Biomedical Research* 1998; 1:27–31.
- Юзвинкевич С.А., Хирманов В.Н. Программирование атрио-вентрикулярной задержки как прием электрокардиотерапии. *Progress in Biomedical Research* 1998; 1:48–57.
- Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Kanakarakis MK, et al. Impact of chronic DDD pacing on time-domain indexes of heart rate variability in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1999; 12:1808–1813.
- Linde C, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 6:903–907.
- Хирманов В.Н., Юзвинкевич С.А., Домашенко А.А., Шальдах М. Отдаленные результаты лечения гипертрофической кардиомиопатии с помощью постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции. *Кардиология* 2002; 8:45–47.
- Gadler F, Linde C, Darpo B. Modification of atrioventricular conduction as adjunct therapy for pacemaker-treated patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998; 1:132–138.
- Kobashi A, Suwa M, Umeda T, et al. A case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with localized upper septal

- hypertrophy: reduction of left ventricular outflow obstruction by dual-chamber (DDD) pacing. *Jpn Circ J* 1998; 8:621–622.
32. Losi M, Betocchi S, Briguori C, et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: influence of atrioventricular delay on left ventricular outflow tract obstruction. *Cardiology* 1998; 1:8–13.
  33. Park J, Parrish MD, Pollock ME. Use of transvenous DDD pacing in a one-year-old with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1998; 3:253–255.
  34. Takenaga M, Matsuda J, Miyamoto N, et al. Effect of pacing rate in pacing therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998; 7:546–548.
  35. Goethals M, Vanderheyden M. Pacing in cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 1999; 5:245–252.
  36. Lellouche D, Nourredine M, Duval A, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and double-chamber pacing. Long-term results in a consecutive series of 22 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 12:1737–1744.
  37. Mann C, Antretter H, Hammerer I. Pacemaker therapy in a pediatric patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and rapid intrinsic atrioventricular conduction. *Pediatr Cardiol* 1999; 3:29–31.
  38. Park M., Gilligan D, Bernardo N, et al. Symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the role of dual-chamber pacing. *Angiology* 1999; 2:87–94.
  39. Pavin D, de Place C, Le Breton H, et al. Effects of permanent dual-chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart J* 1999; 20(3):203–210.
  40. Sakai Y, Hayashi Y, Tomobuchi Y, et al. Dynamic outflow obstruction due to the transient extensive left ventricular wall motion abnormalities caused by acute myocarditis in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: reduction in ventricular afterload by disopyramide. *Jpn Circ J* 1999; 8:640–643.
  41. Юзвинкевич С.А., Федоров В.В., Хирманов В.Н.. Электрокардиотерапия obstructивной гипертрофической кардиомиопатии. Методические рекомендации МЗ Российской Федерации № 96\151. *Progress in Biomedical Research* 1997; 1:38–43.
  42. ACC/AHA/NASPE. Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. American college of cardiology foundation 2002; 48 p.
  43. Всероссийское научное общество по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции. Рекомендации по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М.: “Золотой абрикос”, 2005, 238 с.
  44. Юзвинкевич С.А., Хотунцов А.Н., Хирманов В.Н. Влияние постоянной двукамерной электрокардиостимуляции на вариабельность сердечного ритма у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Вестник аритмологии* 2003; 30:50–54.
  45. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978, 312 с.
  46. Martinez MJG, Alcaraz OD, Ortuno MF, et al. Marcapasos bicameral en la miocardiopatía hipertrofica obstructiva: variación del gradiente con ecocardiografía de estrés. *Rev Esp Cardiol* 1998; 1:51–55.
  47. Gilligan D. Dual-Chamber Pacing In Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:154–159.
  48. Gadler F, Linde C, Daubert C, et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. *Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J* 1999; 14:1044–1050.
  49. Meisel E, Rauwolf T, Burghardt M. Pacemaker therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. PIC (Pacing in Cardiomyopathy) Study Group. *Herz* 2000; 4:461–466.
  50. Kappenberger L, Linde C, Jeanrenaud X, et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 2:77–84.
  51. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 22:2927–2933.
  52. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 11:1339–1344.
  53. Kalsi KK, Smolenski RT, Pritchard RD, et al. Energetics and function of the failing human heart with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 1999; 6:469–477.
  54. Fei L, Slade AK, Prasad K, et al. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1995; 2:472–480.
  55. Mandawat MK, Wallbridge DR, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 2:139–144.
  56. Tanabe T. Impaired heart rate variability in patients with symptomatic NYHA class II–III hypertrophic cardiomyopathy. *Rinsho Byori* 1998; 10:1030–1036.
  57. Hedman AE, Hartikainen TE, Tahvanainen KU, et al. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic “tone”. *Acta Physiol Scand* 1995; 3:267–273.
  58. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. Cardiac sympathetic activity in the asymmetrically hypertrophied septum in patients with hypertension or hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2000; 5:365–330.
  59. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 2000; 1:1682–1690.
  60. Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 2(II):165–172.
  61. Limbruno U, Strata G, Zucchi R, et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 1:146–153.
  62. Prasad K, Frenneaux MP. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: potential importance of altered autonomic control of vasculature. *Heart* 1998; 6:538–540.