

# МЕТААНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Л. А. Бокерия\*, О. Л. Бокерия, Л. А. Глушко

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

---

*Цель.* Провести стандартизацию рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой по функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности (СН) по НУНА, выполнить их дальнейший пересмотр и метаанализ отдаленных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

*Материал и методы.* В метаанализ по отдаленным результатам применения ресинхронизирующей терапии включено 21 РКИ с участием в общей сложности 8875 пациентов. Продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде варьировала от 4 нед до 40 мес. Литературный поиск всех статей по применению СРТ проводился в следующих базах данных с 1980 по 2011 г.: MEDLINE, Medscape, Pubmed, а также на Web-сайтах, посвященных клиническим исследованиям (Clinical Center, National Institutes of Health, ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, www.theheart.org). Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Excel, программы Meta-analysis Comprehensive V.2.0 (США) (для проведения метаанализа дихотомических и непрерывных величин и построения метаграфов). Расчет диапазона допустимых значений результата теста с 6-минутной ходьбой для РКИ с двумя ФК по НУНА осуществлялся с помощью системы линейных уравнений с двумя неизвестными.

---

\* Адрес для переписки: e-mail: leoan@heart-house.ru

Для дихотомических исходов (летальность и госпитализация по поводу СН) рассчитывался показатель отношения рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Показатели отношения рисков рассчитывали по модели фиксированных эффектов.

Непрерывные показатели (результаты теста с 6-минутной ходьбой, показатели максимального потребления кислорода крови, показатели качества жизни) оценивались по модели случайных величин. **Результаты.** С учетом предложенного пересмотра РКИ 8 из них претерпели изменения на один-два ФК. У пациентов с любым ФК по NYHA применение СРТ/СРТ-Д достоверно снижает смертность (ОР у пациентов с I–II ФК по NYHA составило 0,827 (95% ДИ 0,714–0,959),  $p = 0,012$ ; ОР у пациентов с III–IV ФК по NYHA составило 0,782 (95% ДИ 0,668–0,917),  $p = 0,002$ ). При применении СРТ/СРТ-Д у пациентов с любым ФК по NYHA улучшаются показатели толерантности к физической нагрузке, качество жизни.

**Заключение.** Настоящий пересмотр позволил увеличить мощность доказательной базы эффективности применения сердечной ресинхронизирующей терапии изолированно и в сочетании с кардиовертером-дефибриллятором у пациентов со слабовыраженной СН, что согласуется с существующими рекомендациями по применению ресинхронизирующей терапии Европейского общества кардиологов ESC 2010. Проведенный метаанализ отдаленных результатов РКИ по применению СРТ в целом свидетельствует о безопасности и эффективности данного вида терапии. С целью обеспечения возможности планирования отечественных мультицентровых рандомизированных исследований целесообразна организация системы учета пациентов в рамках длительно функционирующих регистров.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, тест с 6-минутной ходьбой, функциональный класс, сердечная ресинхронизирующая терапия, метаанализ.

**Objective.** To standardize functional class of heart failure NYHA according to the results of the 6-minute walk test, to their further review and meta-analysis of follow-up results of cardiac resynchronization therapy (CRT).

**Material and methods.** In a meta-analysis of follow-up results of CRT were included 21 trials (8875 patients in total). The duration of follow-up continued from 4 weeks to 40 months. Literature search of all articles on the application of the CRT carried out in the following databases from 1980 to 2011: MEDLINE, Medscape, Pubmed, and Web-sites devoted to clinical trials (Clinical Center, National Institutes of Health, ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, www.theheart.org). Statistical analysis was performed using Excel, Meta-analysis Comprehensive V.2.0 (USA). Calculation of range of test results with a 6-minute walk from the two trials for the NYHA class was calculated using a system of linear equations with two unknowns. Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated for dichotomous outcomes (mortality and hospitalization for heart failure). Risk ratios were calculated for the fixed effects model.

Continuous indicators (test results with a 6-minute walk test, the maximum rates of consumption of blood oxygen, quality of life) were estimated by the model of random variables.

**Results.** In a view of proposed revision of the trials, 8 of them were changed to 1–2 functional classes. Significant reduce of mortality was achieved in patients of any NYHA class when CRT / CRT-D was used (RR for patients I–II NYHA class was 0.827 (95% CI 0,714–0,959),  $p = 0,012$ ; RR in patients III–IV NYHA class was 0.782 (95% CI 0,668–0,917),  $p = 0,002$ ). In the application of CRT / CRT-D patients each NYHA class improved indicators of exercise tolerance, quality of life.

**Conclusion.** This revision increased the capacity of evidence of effectiveness of cardiac resynchronization therapy alone and in combination with a cardioverter defibrillator in patients with mild heart failure, which was consistent with existing guidelines for the use of cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology, 2010. Meta-analysis of the follow-up results of CRTs on the use of CRT as a whole, demonstrates safety and efficacy of this therapy. In order to enable the planning of national multicenter randomized trial is necessary to organize the accounting system of patients under long-term functioning Registries.

**Key words:** heart failure, 6-minute walk test, functional class, cardiac resynchronization therapy, meta-analysis.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, встречающееся примерно у 2,5% взрослого населения Северной Америки и Европы и у 7% всего населения (около 7,9 млн пациентов) Российской Федерации [1]. Хроническая сердечная недостаточность существенно снижает качество жизни, сопровождается частыми экстренными госпитализациями по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности и смертностью, что, в свою очередь, создает экономические проблемы, даже несмотря на получение пациентами оптимальной медикаментозной терапии.

Достижения современной медицины, в частности применение ресинхронизирующей терапии,

привели к существенному снижению смертности, обусловленной выраженной сердечной недостаточностью [2, 14].

В 1983 г. на 7 Всемирном симпозиуме по электрокардиостимуляции E. de Teresa и соавт. [16] впервые описали метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). В дальнейшем многочисленные клинические исследования, в том числе многоцентровые рандомизированные, создали доказательную базу эффективности применения сердечной ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с выраженными симптомами сердечной недостаточности с целью снижения заболеваемости и смертности. В ряде метаанализов были оценены эффективность и безопасность применения СРТ изолированно или в сочетании

с кардиовертером-дефибриллятором (СРТ-Д) у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью [28].

Тем не менее в последнее время все больше внимания уделяется исследованиям по применению СРТ у пациентов с менее выраженными симптомами ХСН [7].

Кроме того, в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных применению СРТ, нами отмечено нарушение соотношения между отраженными функциональными классами СН по NYHA и базовыми результатами теста с 6-минутной ходьбой, что требует пересмотра данных РКИ и проведения обновленного метаанализа отдаленных результатов применения СРТ у пациентов с ХСН [6].

Настоящее исследование посвящено метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, стандартизированных по тяжести сердечной недостаточности на основании сопоставления функционального класса (ФК) ХСН и теста с 6-минутной ходьбой.

### Материал и методы

Поиск литературных источников по применению СРТ проводился в следующих базах данных с 1980 по 2011 г.: MEDLINE, Medscape, Pubmed, а также на Web-сайтах, посвященных клиническим исследованиям (Clinical Center, National Institutes of Health, ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, www.theheart.org).

В стратегию поиска входили следующие ключевые слова на русском и английском языках: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, дисфункция левого желудочка, рандомизированное контролируемое исследование, heart failure, cardiac resynchronization therapy, ventricular dysfunction, randomized controlled trial, biventricular pacing, single chamber pacing, dual chamber pacing, implantable defibrillators, meta-analysis, multi-center trial, contraindications, predict, complications.

Для оценки эффективности отдаленных результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии были выработаны следующие критерии включения исследований в данный метаанализ:

– РКИ с участием пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 40%, независимо от исходного ФК ХСН по NYHA;

– РКИ, сравнивающие эффективность лечения с применением СРТ и без нее, с использованием изолированной правожелудочковой стимуляции, изолированной левожелудочковой стимуляции, изолированной кардиоверсии-дефибрилляции и в сочетании с СРТ;

– РКИ, содержащие данные о количестве госпитализаций по поводу ХСН, изменении фракции выброса левого желудочка или изменениях функционального состояния (качество жизни, результаты теста с 6-минутной ходьбой), общей смертности;

– РКИ, включающие более 30 пациентов.

*Конечные точки исследования:*

1) первичные:

– общая летальность;

2) вторичные:

– госпитализации по поводу сердечной недостаточности,

– результаты теста с 6-минутной ходьбой (6-MWT),

– показатели максимального потребления кислорода,

– показатели качества жизни (согласно Миннесотскому опроснику оценки качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, шкала от 0 до 105 баллов; более низкие значения данного показателя свидетельствовали о более высоком качестве жизни пациентов).

*Акронимы РКИ, включенных в исследование:*

• B-LEFT HF: Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (Сравнение бивентрикулярной и унивентрикулярной левожелудочковой стимуляции с применением кардиоверсии-дефибрилляции у пациентов с сердечной недостаточностью). Общее число пациентов – 176. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• BELIEVE: Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (Международное пилотное исследование по применению би- и левожелудочковой стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и желудочковыми аритмиями). Общее число пациентов – 74. Общая продолжительность исследования – 12 мес.

• CARE-HF: Cardiac Resynchronization – Heart Failure (Сердечная ресинхронизирующая терапия – Сердечная недостаточность). Общее число пациентов – 813. Общая продолжительность исследования – 29 мес.

• COMBAT: Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia (Сравнение обычной и бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмией). Общее число пациентов – 54. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (Сравнение оптимальной медикаментозной терапии, ресинхронизирующей терапии, в том числе с функцией кардиоверсии-дефибрилляции при сердечной недостаточности). Общее число паци-

ентов – 1520. Общая продолжительность исследования – 12 мес.

• **DECREASE-HF: Device Evaluation of CONTAk RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure** (Оценка имплантируемых устройств CONTAk RENEWAL 2 и EASYTRAK 2: оценка эффективности и безопасности). Общее число пациентов – 306. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **Greater-EARTH: Evaluation of Resynchronization Therapy For Heart Failure In Patients With A QRS Duration Greater Than 120 ms** (Оценка сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией с узким комплексом *QRS*). Общее число пациентов – 121. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **NOBIPACE: Homburg Biventricular Pacing Evaluation** (Гамбургское исследование по изучению бивентрикулярной стимуляции). Общее число пациентов – 32. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• **MADIT-CRT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy** (Многоцентровое исследование по применению кардиовертеров-дефибрилляторов в сочетании с ресинхронизирующей терапией). Общее число пациентов – 1820. Общая продолжительность исследования – 26 мес.

• **MIRACLE: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation** (Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по применению ресинхронизирующей терапии). Общее число пациентов – 453. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **MIRACLE ICD: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ICD** (Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по применению ресинхронизирующей терапии в сочетании с кардиовертером-дефибриллятором). Общее число пациентов – 369. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **MUSTIC AF: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies–Atrial Fibrillation** (Мультисайтовая стимуляция при кардиомиопатиях и фибрилляции предсердий). Общее число пациентов – 43. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• **MUSTIC SR: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies – Sinus Rhythm** (Мультисайтовая стимуляция при кардиомиопатиях на фоне синусового ритма). Общее число пациентов – 58. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• **PATH-CHF: Pacing Therapies for Congestive Heart Failure** (Электрокардиостимуляционная терапия при выраженной сердечной недостаточности). Общее число пациентов – 41. Общая продолжительность исследования – 1 мес.

• **PATH-CHF II: Pacing Therapies for Congestive Heart Failure II** (Электрокардиостимуляционная терапия при выраженной сердечной недостаточности II). Общее число пациентов – 86. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• **RAFT: Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure** (Ресинхронизирующая терапия/ кардиоверсия-дефибрилляция при хронической сердечной недостаточности). Общее число пациентов – 1798. Общая продолжительность исследования – 40 мес.

• **RD-CHF: Single Chamber Right Ventricular to Biventricular Pacing in Permanently Paced Patients with Worsening Heart Failure** (Сравнение однокамерной правожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции у пациентов с показаниями к постоянной электрокардиостимуляции при прогрессирующей сердечной недостаточности). Общее число пациентов – 44. Общая продолжительность исследования – 3 мес.

• **RethinQ: Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow *QRS*** (Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с сердечной недостаточностью и узким *QRS*). Общее число пациентов – 172. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **REVERSE: REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction** (Изучение влияния ресинхронизирующей терапии на обратное ремоделирование при левожелудочковой систолической дисфункции). Общее число пациентов – 610. Общая продолжительность исследования – 12 мес.

• **RHYTHM ICD: Resynchronization for Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management** (Применение ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью). Общее число пациентов – 179. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

• **VecTOR: Ventricular Resynchronization Therapy Randomized Trial** (Рандомизированное исследование по применению ресинхронизирующей терапии). Общее число пациентов – 106. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

Всего в метаанализ было включено 21 РКИ с участием в общей сложности 8875 пациентов.

Следует отметить, что все проанализированные РКИ были иностранными, поскольку, к сожалению, в РФ не проводилось ни одного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности применения ресинхронизирующей терапии. Продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде варьировала от 4 нед до 40 мес [7–15, 17–27, 29, 30].

Характеристика пациентов, участвовавших в 21 РКИ, отражена в таблице 1 [7–15, 17–27, 29, 30].

Таблица 1

## Характеристика пациентов с различными ФК ХСН по НУНА, включенных в изучаемые РКИ

Название РКИ	Год	Период наблюдения, мес	Общее число пациентов	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	IV ФК, %	Исходные результаты 6-МВТ, м	6-МВТ min, м	6-МВТ max, м
MUSTIC SR	2001	3	58	0	0	100	0	350 ± 109	151	300
MIRACLE	2002	6	453	0	0	90,5	9,5	298 ± 136	137	286
MUSTIC AF	2002	3	43	0	0	100	0	329 ± 85	151	300
PATH-CHF	2002	1	41	0	0	85	15	357 ± 20	128	277
MIRACLE ICD	2003	6	369	0	0	88,5	11,5	243 ± 124	134	283
PATH-CHF II	2003	3	86	0	32,5		67,5	407 ± 81	49	199
RHYTHM ICD	2003	6	179	1	5	87	7	284 ± 136	154	302
COMPANION	2004	12	1520	0	0	85	15	264	128	277
CARE-HF	2005	29	813	0	93,5	6,5	0	—	—	—
VectTOR	2005	6	106	0	29	65	6	—	—	—
NOBIPACE	2006	3	32	0	0	100	0	—	—	—
BELIEVE	2006	12	74	0	37,5	62,5	0	—	—	—
RD-CHF	2007	3	44	0	0	100	0	324	151	300
RethinQ	2007	6	172	0	0	100	0	300 ± 97	151	300
DECREASE-HF	2007	6	306	0	0	97,5	2,5	—	—	—
REVERSE	2008	12	610	17,5	82,5	0	0	390 ± 127	323	447
MADIT-CRT	2009	26	1820	15	85	0	0	366	320	444
RAFT	2010	40	1798	0	80	20	0	353 ± 108	271	400
COMBAT	2010	3	54	0	16,5	52	31,5	—	—	—
B-LEFT HF	2010	6	176	0	0	93,5	6,5	304,5 ± 119	141	290
Greater-EARTH	2011	6	121	69,4	30,6			363 ± 72,3	104	283

Примечание. Полужирным шрифтом выделены исследования, которые не вошли в диапазон рассчитанных должных показателей теста 6-МВТ, исходя из отраженных ФК ХСН.



Также в данной таблице приведены показатели диапазона результатов теста с 6-минутной ходьбой, рассчитанные исходя из данных о принадлежности пациентов к конкретному функциональному классу по NYHA в процентном соотношении.

Диапазон допустимых результатов теста с 6-минутной ходьбой для РКИ с двумя ФК по NYHA рассчитывался с помощью системы линейных уравнений с двумя неизвестными.

Для дихотомических исходов (летальность и госпитализация по поводу ХСН) рассчитывался показатель отношения рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Показатели отношения рисков рассчитывали по модели фиксированных эффектов.

Непрерывные показатели (результаты теста с 6-минутной ходьбой, показатели максимально-го потребления кислорода крови, показатели качества жизни) оценивались по модели случайных величин.

Также определялся коэффициент гетерогенности  $I^2$ . Показатель  $I^2$  более 50% свидетельствовал о статистической гетерогенности (неоднородности) исследуемых групп. Оценивать статистическую гетерогенность крайне важно для грамотного выбора модели выполнения метаанализа. Существует две модели проведения метаанализа: модель фиксированного эффекта («fixed effect») и модель случайного эффекта («random effect»). Если  $I^2$  менее 50%, исследования признаются статистически однородными и может быть использована модель фиксированного эффекта. Если  $I^2$  составляет 50% или более, то гетерогенность слишком велика и необходимо применять модель случайного эффекта в метаанализе. Модель фиксированного эффекта применяется для метаанализа, когда включены абсолютно все подходящие исследования, тогда как модель случайного эффекта учитывает, что могут существовать и другие исследования, упущенные при поиске в базе медицинских публикаций, или исследования, которые впоследствии будут включены в метаанализ, но не вошли в него сейчас по каким-либо причинам. Правильный выбор модели метаанализа особенно важен при изучении качественных (дихотомических) признаков, так как в этом случае модели фиксированного и случайного эффекта дадут разные результаты. При анализе количественных (непрерывных) признаков обе модели обычно дают сходные результаты.

Стратификация функциональных классов ХСН проводилась согласно классификации NYHA.

Программа Meta-analysis Comprehensive, V.2.0 использовалась для вычисления статистических показателей и построения метаграф.

## Результаты

### Способ и результаты стандартизации исследований по тяжести сердечной недостаточности

Исходные результаты теста с 6-минутной ходьбой в изучаемых РКИ проанализированы с помощью системы линейных уравнений. В данном случае было учтено пропорциональное соотношение заявляемых исследователями ФК СН по NYHA и итоговые средние значения результатов теста с 6-минутной ходьбой. Для исключения учета стандартного отклонения для каждого среднего значения 6-MWT рассчитаны минимальная и максимальная допустимые границы данных значений для каждого рандомизированного клинического исследования. Авторы настоящей статьи руководствовались тем, что для объективизации и количественной оценки степени выраженности сердечной недостаточности используются рекомендации NYHA по применению 6-MWT (за 6 мин пациенты с ХСН I ФК способны пройти от 426 до 550 м, с ХСН II ФК – от 300 до 425 м, с ХСН III ФК – от 150 до 300 м, а с ХСН IV ФК – менее 150 м).

Приводим пример расчета минимально и максимально достижимых значений результатов 6-MWT в популяции, 85% которой – пациенты с III ФК СН по NYHA и 15% – пациенты с IV ФК СН по NYHA (исследование PATH-CHF):

1. Расчет нижнего предела значений 6-MWT:  $85\% \times 151 \text{ м} = 12835 \text{ м}\%$ , то есть 85% пациентов с III ФК суммарно пройдут 12835 м, при условии, что они за 6 мин будут проходить 151 м (нижняя граница значений для данного ФК СН).

$15\% \times 0 \text{ м} = 0 \text{ м}\%$  (то же самое для пациентов с IV ФК по NYHA).

$(12835+0)/100\% = 128,35 \text{ м}$  (минимальное значение 6-MWT для данного исследования).

2. Расчет верхнего предела значений 6-MWT:  $85\% \times 300 \text{ м} = 25500 \text{ м}\%$ , то есть 85% пациентов с III ФК суммарно пройдут 25500 м, при условии, что они за 6 мин будут проходить 300 м (верхняя граница значений для данного ФК СН).

$15\% \times 150 \text{ м} = 2250 \text{ м}\%$  (то же самое для пациентов с IV ФК по NYHA).

$(25500+2250)/100\% = 277,5 \text{ м}$  (максимальное значение 6-MWT для данного исследования).

Таким образом, результаты 6-MWT должны варьировать в диапазоне от 128,35 до 277,5 м, тогда как в отчете по данному исследованию исходное среднее значение 6-MWT – 357 м.

Полужирным шрифтом в таблице 1 выделены исследования, которые не вошли в диапазон рассчитанных должных показателей теста с 6-минутной ходьбой исходя из отраженных функциональных классов ХСН.

Таблица 2

## Перечень РКИ, подлежащих пересмотру на предмет соответствия тяжести сердечной недостаточности

РКИ	Текущий ФК ХСН по NYHA	Предлагаемый ФК ХСН по NYHA, учитывая показатель 6-MWT
MUSTIC SR	III	II
MIRACLE	III–IV	III
MUSTIC AF	III	II
PATH-CHF	III–IV	II
B-LEFT HF	III–IV	II
RD-CHF	III	II
PATH-CHF II	II–IV	II
Greater-EARTH	I–IV	II

С учетом вышеизложенного становится ясно, что в данных исследованиях наиболее объективно представлены результаты 6-MWT (количественный показатель) по сравнению с ФК по NYHA (качественный показатель). В связи с этим обоснованна необходимость пересмотра всех РКИ на предмет ФК СН по NYHA с учетом указанных средних величин 6-MWT и проведения обновленного метаанализа РКИ.

В таблице 2 указаны РКИ, которые требуют пересмотра по результатам проведенных выше расчетов.

Таким образом, в зависимости от принадлежности к функциональному классу ХСН по NYHA пациенты в РКИ были распределены следующим образом:

- 5282 пациента в исследуемой группе и 3593 пациента в контрольной группе;
- 4797 пациентов с I/II ФК по NYHA;
- 4078 пациентов с III/IV ФК по NYHA.

**Результаты метаанализа применения СРТ/СРТ-Д у больных с хронической сердечной недостаточностью**

Был проведен метаанализ общей смертности, числа госпитализаций, результатов теста с 6-минутной ходьбой, показателей максимального потребления кислорода крови, показателей качества жизни (рис. 1–3).

В связи с тем, что индекс статистической неоднородности при метаанализе показателей общей летальности и числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не превышал 50%, данные показатели анализировались методом фиксированных эффектов.

СРТ и СРТ-Д у пациентов с любым ФК по NYHA достоверно снижают смертность: ОР у пациентов с I–II ФК по NYHA составило 0,827 (95% ДИ 0,714–0,959),  $p=0,012$  (см. рис. 1, а), ОР у пациентов с III–IV ФК по NYHA составило 0,782 (95% ДИ 0,668–0,917),  $p=0,002$  (см. рис. 1, б). Анализируемые параметры были статистически однородны (показатель гетерогенности  $I^2=0\%$ ).

С целью снижения показателя статистической неоднородности оценка числа госпитализаций пациентов с различными функциональными классами СН проводилась отдельно для РКИ с применением СРТ (см. рис. 2, а, б) и с применением СРТ-Д (см. рис. 2, в, г).

По данным метаграфов 2, а–г видно, что анализируемые параметры были статистически однородны (индекс гетерогенности не превышал 13,4%), показатели госпитализации снижались при применении СРТ у пациентов с любыми ФК ХСН по NYHA и при применении СРТ-Д у пациентов со слабовыраженной ХСН, однако не было отмечено существенного различия количества госпитализаций пациентов с тяжелой ХСН при применении СРТ-Д по сравнению с контролем ( $p=0,721$ ).

Анализ непрерывных величин (результатов теста с 6-минутной ходьбой, максимального потребления кислорода крови, качества жизни) осуществлялся методом случайного эффекта в связи с превышением 50% индекса статистической гетерогенности.

СРТ и СРТ-Д у пациентов с любым ФК по NYHA повышают толерантность к физической нагрузке (результаты теста с 6-минутной ходьбой: стандартизованная разница средних у пациентов составила 0,420 (95% ДИ 0,337–0,503)) и максимальное потребление кислорода крови (стандартизованная разница средних равнялась 0,137 (95% ДИ 0,003–0,271)) (рис. 3, а, б).

Отрицательные значения стандартизованной разницы средних (рис. 3, в) свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов после проведения СРТ/СРТ-Д. В данном случае этот показатель составил  $-0,370$  (95% ДИ  $-0,453... -0,287$ ).

Осложнения встречались только в 6,6% случаев и были связаны с механическими осложнениями (3,2%), дисфункцией устройства (1,9%), проблемами с электродами (6,2%), инфекциями (1,4%), интраоперационной летальностью (0,3%).

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MUSTIC SR, 2001	3,000	0,127	70,736	0,496
MUSTIC AF, 2002	2,192	0,094	50,928	0,625
PATH-CHF, 2002	3,600	0,184	70,544	0,399
PATH-CHF II, 2003	0,667	0,117	3,793	0,648
RD-CHF, 2007	0,500	0,102	2,455	0,393
REVERSE, 2008	1,368	0,374	4,995	0,636
MADIT-CRT, 2009	0,937	0,667	1,317	0,709
RAFT, 2010	0,797	0,673	0,943	0,008
B-LEFT HF, 2010	0,106	0,006	1,944	0,131
Greater-EARTH, 2011	0,984	0,143	6,758	0,987
Итого...	0,827	0,714	0,959	0,012

а Гетерогенность  $I^2=0\%$

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MIRACLE, 2002	0,740	0,358	1,529	0,416
MIRACLE ICD, 2003	0,908	0,451	1,828	0,788
COMPANION (CPT), 2004	0,849	0,664	1,086	0,193
CARE-HF, 2005	0,675	0,528	0,862	0,002
RHYTHM ICD, 2003	1,513	0,315	7,270	0,605
VecTOR, 2005	0,797	0,051	12,401	0,871
BELIEVE, 2006	2,000	0,540	7,404	0,299
NOBIPACE, 2006	1,000	0,068	14,640	1,000
DECREASE-HF, 2007	0,591	0,185	1,891	0,376
RethinQ, 2007	2,443	0,487	12,248	0,278
COMBAT, 2010	0,500	0,100	2,505	0,399
Итого...	0,782	0,668	0,917	0,002

б Гетерогенность  $I^2=0\%$

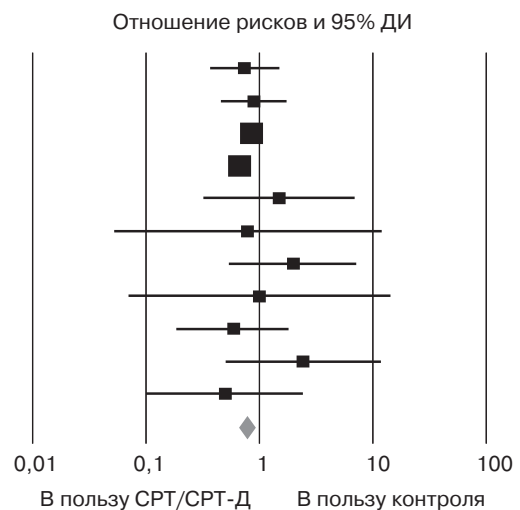
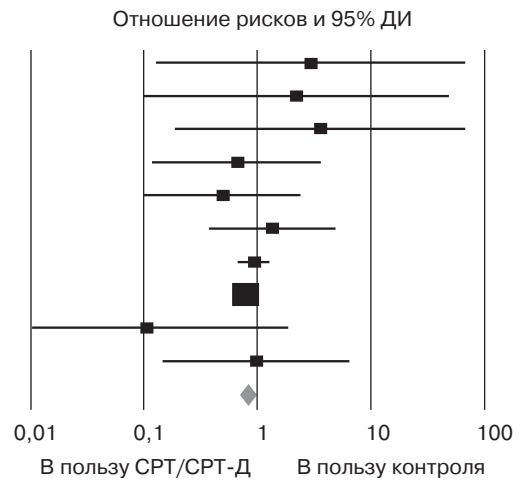


Рис. 1. Влияние СРТ/СРТ-Д на общую летальность у пациентов с I–II ФК (а) и с III–IV ФК (б) ХСН по NYHA: ♦ здесь и на рисунках 2, 3 – суммарный эффект

### Обсуждение

Величина функционального класса СН по NYHA является субъективным показателем, в связи с чем целесообразно использовать объективные показатели толерантности к физической нагрузке (например, тест с 6-минутной ходьбой).

С учетом предложенного пересмотра РКИ во-семь из них претерпели изменения на один-два ФК. Причем во всех случаях в данных РКИ пациенты имели менее выраженные симптомы СН. Таким образом, выполненный пересмотр позволил увеличить мощность доказательной базы эффективности применения СРТ у пациентов со слабовыраженной СН (пациенты с I–II ФК по NYHA), что согласуется с существующими рекомендациями по применению ресинхронизирующей терапии Европейского общества кардиологов (ESC), 2010.

Проведенный метаанализ отдаленных результатов РКИ по применению СРТ в целом свидетельствует о безопасности данного вида терапии (6,6% осложнений).

Следует отметить, что не было существенных различий по количеству госпитализаций пациентов с тяжелой ХСН при применении СРТ-Д по сравнению с контролем.

В остальном данный метаанализ отражает снижение общей смертности и числа госпитализаций, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью независимо от степени ее выраженности.

С учетом мирового опыта проведения РКИ, систематических обзоров и метаанализов, а также значительной распространенности хронической сердечной недостаточности целесообразно проведение отечественных РКИ, метаанализов



Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MUSTIC SR, 2001	0,222	0,052	0,941	0,041
MUSTIC AF, 2002	0,360	0,035	3,673	0,389
RD-CHF, 2007	0,143	0,019	1,066	0,058
REVERSE, 2008	0,391	0,184	0,829	0,014
Итого...	0,320	0,174	0,589	0,000

а Гетерогенность  $I^2=0\%$

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MIRACLE, 2002	0,522	0,304	0,897	0,019
CARE-HF, 2005	0,535	0,416	0,688	0,000
COMBAT, 2010	0,683	0,225	2,069	0,500
Итого...	0,538	0,430	0,673	0,000

б Гетерогенность  $I^2=0\%$

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MADIT-CRT, 2009	0,652	0,525	0,810	0,000
RAFT, 2010	0,746	0,627	0,886	0,001
B-LEFT HF, 2010	0,782	0,341	1,793	0,561
Creater-EARTH, 2011	1,967	0,625	6,189	0,247
Итого...	0,719	0,630	0,821	0,000

в Гетерогенность  $I^2=13,4\%$

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ			
	Отношение рисков	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MIRACLE, 2002	1,061	0,843	1,335	0,616
BELIEVE, 2006	0,714	0,249	2,048	0,531
Итого...	1,042	0,832	1,304	0,721

г Гетерогенность  $I^2=0\%$

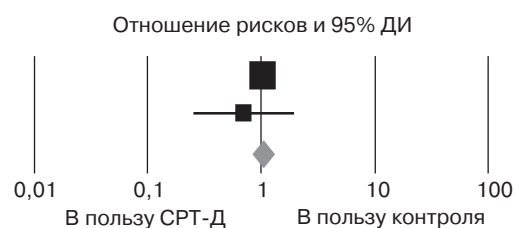
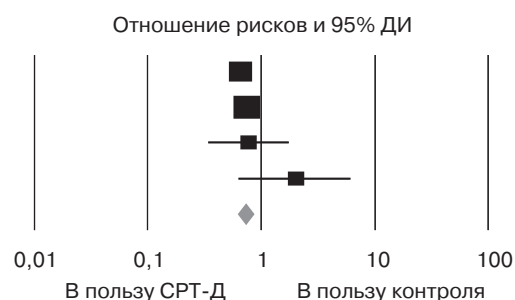
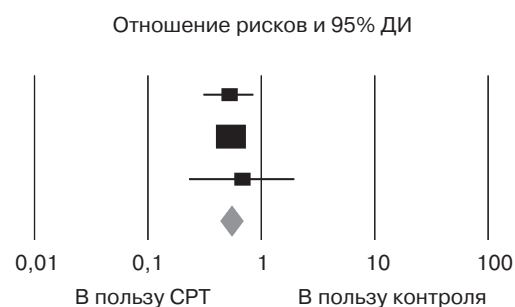
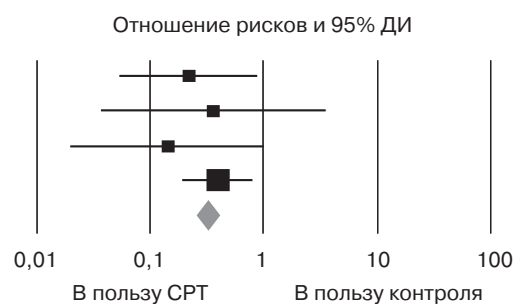


Рис. 2. Влияние СРТ на показатели госпитализации пациентов с I–II ФК (а) и с III–IV ФК (б) ХСН по NYHA. Влияние СРТ-Д на показатели госпитализации пациентов с I–II ФК (в) и с III–IV ФК (г) ХСН по NYHA

по применению ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН. Данные исследования позволят выработать оптимальные пути лечения этой тяжелой категории пациентов с позиции доказательной медицины.

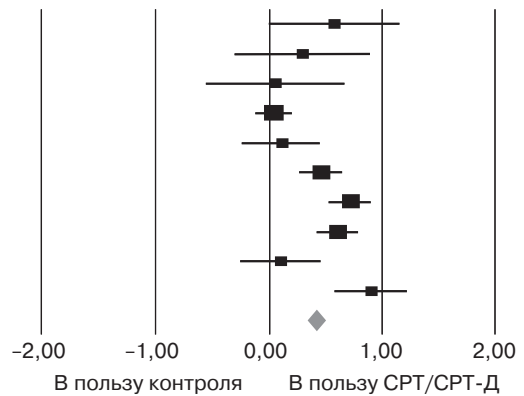
Прогресс в охране здоровья населения основан прежде всего на внедрении в практику здравоохранения Российской Федерации современных научных разработок, обеспечивающих снижение заболеваемости, инвалидности и смертности.

Существенное место в решении этих вопросов занимают информационные технологии, ориентированные на мониторинг социально значимых хронических и острых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современная медицина подразумевает комплексный динамический подход к оценке индивидуального и общественного здоровья, мониторинг, учитывающий разнообразные методы лечения при различной патологии.

Название РКИ	Статистика по каждому РКИ				
	Стандартизированная разница средних	Ст. ошибка	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MUSTIC SR, 2001	0,585	0,301	-0,006	1,176	0,052
MUSTIC AF, 2002	0,302	0,311	-0,307	0,911	0,331
PATH-CHF, 2002	0,063	0,317	-0,559	0,684	0,884
REVERSE, 2008	0,048	0,087	-0,123	0,220	0,579
Greater-EARTH, 2011	0,117	0,182	-0,240	0,473	0,521
MIRACLE, 2002	0,462	0,100	0,266	0,658	0,000
COMPANION (CPT), 2004	0,725	0,101	0,527	0,923	0,000
COMPANION (CPT-Д), 2004	0,610	0,100	0,414	0,807	0,000
RHYTHM ICD, 2003	0,106	0,188	-0,474	-0,263	0,573
RethinQ, 2007	0,903	0,169	0,571	1,235	0,000
Итого...	0,420	0,043	0,337	0,503	0,000

*a*

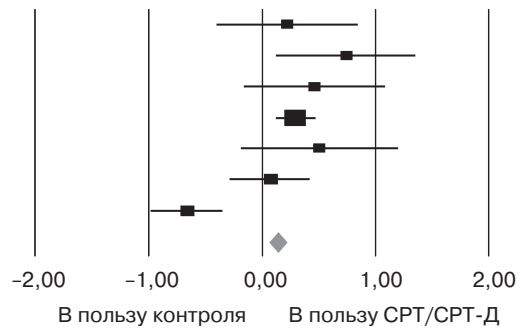
Стандартизированная разница средних и 95% ДИ



Название РКИ	Статистика по каждому РКИ				
	Стандартизированная разница средних	Ст. ошибка	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MUSTIC SR, 2001	0,225	0,326	-0,414	0,864	0,490
MUSTIC AF, 2002	0,744	0,319	0,118	1,369	0,020
PATH-CHF, 2002	0,467	0,321	-0,163	1,096	0,146
MIRACLE, 2002	0,301	0,095	0,116	0,486	0,001
НОВИРАС, 2006	0,508	0,359	-0,196	1,212	0,157
RHYTHM ICD, 2003	0,072	0,188	-0,296	0,440	0,702
RethinQ, 2007	-0,661	0,164	-0,983	-0,338	0,000
Итого...	0,137	0,068	0,003	0,271	0,046

*б*

Стандартизированная разница средних и 95% ДИ



Название РКИ	Статистика по каждому РКИ				
	Стандартизированная разница средних	Ст. ошибка	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
MUSTIC SR, 2001	-0,455	0,302	-1,047	0,137	0,132
MUSTIC AF, 2002	-0,459	0,313	-1,072	0,155	0,143
PATH-CHF, 2002	-0,857	0,331	-1,506	-0,209	0,010
REVERSE, 2008	-0,209	0,088	-0,381	-0,038	0,017
Greater-EARTH, 2011	-0,074	0,182	-0,282	0,430	0,684
MIRACLE, 2002	-0,450	0,101	-0,647	-0,253	0,000
CARE-HF, 2005	-0,411	0,071	-0,550	-0,272	0,000
НОВИРАС, 2006	-0,303	0,356	-1,000	0,393	0,393
RHYTHM ICD, 2003	0,197	0,188	-0,566	0,172	0,296
RethinQ, 2007	-0,843	0,165	-1,166	-0,521	0,000
Итого...	-0,370	0,042	-0,453	-0,287	0,000

*в*

Стандартизированная разница средних и 95% ДИ

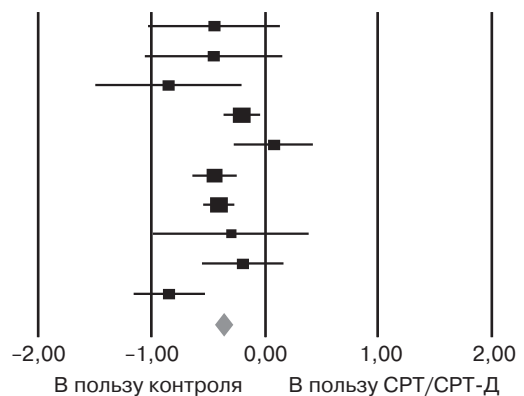


Рис. 3. Влияние CPT/CPT-Д на показатели толерантности к физическим нагрузкам (результаты теста с 6-минутной ходьбой (*a*)), на показатели максимального потребления кислорода (*б*) и качество жизни (*в*)

Формальное представление системы знаний о функционировании медицинских учреждений может служить основой для оптимизации принятия оперативных и долговременных решений, совершенствования рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи населению. Для оперативного обеспечения информацией лиц, принимающих решения, необходимо построение хранилища

данных, в котором интегрировались бы необходимые сведения о той или иной категории пациентов.

Оценка качества оказания медицинской помощи во многих развитых странах осуществляется при помощи длительно действующих регистров, собирающих достаточно полную информацию о каждом поступившем в больницу пациенте и «наблюдающих» за ним достаточно долго.

Регистр также позволяет оценить эпидемиологию, качество лечения, исходы, преимущества и недостатки различных подходов к лечению, следование рекомендациям.

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева РАМН в тесном сотрудничестве с Центром хирургической и интервенционной аритмологии МЗиСР РФ (Москва) создан Единый регистр пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости [3, 4]. Целями данного регистра являются:

1) федеральный мониторинг организации и качества медицинской помощи больным с бради- и тахикардиями;

2) оперативная оценка процессов диагностики и лечения нарушений ритма сердца в лечебно-профилактических учреждениях субъектов Российской Федерации;

3) совершенствование на основе полученных данных Единого регистра пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости стратегии оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению РФ, в частности больным с нарушением формирования и проведения импульсов, различными тахикардиями.

Ожидаемые результаты применения данного регистра в аритмологической практике:

1) возможность получения объективных и достоверных данных об организации и качестве оказания медицинской помощи больным с нарушениями ритма сердца по любому стационару в любой момент времени, с детальной характеристикой;

2) на основе полученной информации станут возможными разработка новых стандартов, алгоритмов диагностики и лечения пациентов с аритмиями сердца, поиск путей оптимизации оказываемой аритмологической помощи в нашей стране;

3) систематизация данных диагностики и лечения позволит планировать различные проспективные и ретроспективные клинические многоцентровые рандомизированные исследования в рамках Российской Федерации.

### Заключение

Настоящий пересмотр позволил увеличить мощность доказательной базы эффективности применения сердечной ресинхронизирующей терапии изолированно и в сочетании с кардиовертером-дефибриллятором у пациентов со слабовыраженной СН, что согласуется с существующими рекомендациями по применению ресинхронизирующей терапии Европейского общества кардиологов (2010 г.). Проведенный метаанализ отдаленных результатов РКИ по применению СРТ в целом свидетельствует о безопасности и эффективности

данного вида терапии. С целью обеспечения возможности планирования отечественных мультицентровых рандомизированных исследований целесообразна организация системы учета пациентов в рамках длительно функционирующих регистров.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В.* и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // Серд. недост. 2006. № 7 (1). С. 112–115.
2. *Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Кислицина О. Н.* Применение временной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с острой сердечной недостаточностью после кардиохирургических операций // Анналы аритмол. 2006. № 1. С. 27–35.
3. *Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Ревиншвили А. Ш.* и др. Единый регистр пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости (обзор литературы, практические рекомендации по вводу данных) // Анналы аритмол. 2011. № 1. С. 5–15.
4. *Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Ревиншвили А. Ш.* и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012610478 от 10.01.2012.
5. *Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В.* Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. 256 с.
6. *Бокерия О. Л., Глушко Л. А.* Обзор современных рандомизированных контролируемых испытаний по применению ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью // Анналы аритмол. 2011. № 4. С. 29–35.
7. *Anthony S. L. Tang, Wells G. A., Talajic M.* et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, № 25. P. 2385–2395.
8. *Auricchio A., Stellbrink C., Sack S.* et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 2026–2033.
9. *Beshai J. F., Grimm R. A., Nagueh S. F.* et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 2461–2471.
10. *Boriani G., Kranig W., Donal E.* et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial // Am. Heart J. 2010. Vol. 159, № 6. P. 1052–1058.
11. *Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J.* et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2140–2150.
12. *Butter C., Auricchio A., Stellbrink C.* et al. Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: Results of the PATH-CHF II trial // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24. P. 363.
13. *Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T.* et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay (MUSTIC SR) // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 12. P. 873–880.
14. *Cleland J. G., Daubert J. C., Erdmann E.* et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators // N. Eng. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1539–1549.
15. *De Lurgio D. B., Foster E., Higginbotham M. B.* et al. A comparison of cardiac resynchronization by sequential biventricular pacing and left ventricular pacing to simultaneous biventricular pacing: rationale and design of the DECREASE-HF clinical trial // J. Card. Fail. 2005. Vol. 11. P. 233–239.

16. *De Teresa E.* An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation // *Cardiac Pacing: Proceedings of the 7th World Symposium on Cardiac Pacing*, Vienna; Darmstadt, Germany / Ed. K. Steinbach. GmbH: Dr Dietrich Steinkopf Verlag, 1983. P. 395–401.
17. *Gasparini M., Bocchiardo M., Lunati M.* et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundlebranch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152, № 1. P. 155–157.
18. *Kindermann M., Hennen B., Jung J.* et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47, № 10. P. 1927–1937.
19. *Leclercq C., Walker S., Linde C.* et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation (MUSTIC AF) // *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23, № 22. P. 1780–1787.
20. *Leclercq C., Cazeau S., Lellouche D.* Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (RD-CHF) // *European Society of Cardiology Congress*; Aug. 30–Sep. 3; Vienna, Austria, 2003.
21. *Linde C., Gold M., Abraham W. T.* et al. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure—the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 151. P. 288–294.
22. *Martinelli M., Costa R.* et al. COMBAT—conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study // *Eur. J. Heart Fail.* 2005. Vol. 7, № 2. P. 219–224.
23. *McAlister F. A., Ezekowitz J., Hooton N.* et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review // *JAMA.* 2007. Vol. 297. P. 2502–2514.
24. *Moss A. J., Brown M. W., Cannom D. S.* et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol // *Ann. Noninv. Electrocardiol.* 2005. Vol. 10. P. 34–43.
25. *Thibault B., Ducharme A., Harel F.* et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex  $\geq 120$  milliseconds // *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 25. P. 2874–2881.
26. U. S. Food and Drug Administration. St. Jude Medical® Epic™ HF System including the Epic™ HF Model V-338 cardiac resynchronization therapy defibrillator, the Aescula™ LV model 1055K lead, the QuickSite™ LV model 1056K lead, and the model 3307, v4.5m programmer software: part 2 – summary of safety and effectiveness [RHYTHM ICD] [Web Page]. 2005; Available at <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/P030054b.pdf> (Accessed 25 September 2006).
27. U. S. Food and Drug Administration. St. Jude Medical® Epic™ HF System including the Epic™ HF Model V-338 cardiac resynchronization therapy defibrillator, the Aescula™ LV model 1055K lead, the QuickSite™ LV model 1056K lead, and the model 3307, v4.5m programmer software: part 2 – summary of safety and effectiveness [VecTOR] [Web Page]. 2005; Available at <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/P030054b.pdf> (Accessed 25 September 2006).
28. *Wells G., Malcolm A. J., Sullivan Sh.* et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ.* 2011. Vol. 183, № 4. P. 421–429.
29. *Woo G. W., Petersen-Stejskal S., Johnson J. W.* et al. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005. Vol. 12. P. 107–113.
30. *Young J. B., Abraham W. T., Smith A. L.* et al. Combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators // *JAMA.* 2003. Vol. 289. P. 2685–2694.