УДК616.12-008.46-08

Л.А. Бокерия[1], А.Ш. Ревишвили[1], Н.М. Неминущий[2]

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕТОДОМ РЕСИНХРОНИЗАЦИИ СЕРДЦА

[1] Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (г. Москва),
[2] Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется высокой инвалидизацией, смертностью и чрезвычайно большими затратами на лечение. В 2002 г. в России было зарегистрировано 8,1 млн человек с ХСН, из которых 3,4 млн имели III—IV функциональный класс (ФК) заболевания [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН [2], распространенность ХСН I—IV ФК в Европейской части России составила 12,3% (мужчины — 9,86%, женщины — 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III—IV ФК, встречалась в 2,3% случаев. Всего в мире синдромом ХСН страдает более 22 млн человек, около 6,5 млн человек — в Европе и около 5 млн человек в США, причем ежегодная заболеваемость в 1,5—2 раза превышает ежегодную смертность, что свидетельствует о прогрессивном увеличении количества больных [26]. Ряд исследований показывает, что общая смертность при симптоматичной ХСН варьирует в пределах 20—30% больных за 2—2,5 года, среди которых внезапная смертность достигает 50% и более [7, 9, 15, 21]. Существенной проблемой в лечении ХСН является необходимость частых повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией. В целом для здравоохранения и общества синдром ХСН ассоциирован с огромной финансовой нагрузкой.

Новым и активно развивающимся методом лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), осуществляемая посредством предсердно-двухжелудочковой электрокардиостимуляции. За рубежом данный метод начали активно использовать в конце 90-х годов прошлого века. Российский опыт применения СРТ представлен несколькими десятками наблюдений ведущих кардиологических и кардиохирургических центров, в то время как зарубежный опыт показывает значительно большую востребованность метода и возможность его применения в современных кардиологических клиниках.

Сердечная недостаточность и диссинхрония сердца

Нарушения проведения импульса в проводящей системе сердца при ХСН возникают довольно часто. Наиболее распространенными являются атриовентрикулярные блокады первой степени, блокады ножек пучка Гиса, нарушения меж- и внутрижелудочковой проводимости, проявляющиеся на поверхностной электрокардиограмме расширенными QRS-комплексами.

C. Wiggers [28] в 1925 г. показал, что аномальная активация желудочков при стимуляции верхушки правого желудочка, как и при блокаде левой ножки пучка Гиса, ведет к снижению функции левого желудочка и его структурным изменениям. Измененная последовательность электрической активации желудочков при блокаде левой ножки пучка Гиса ведет к механической диссинхронии желудочкового и сердечного циклов и отрицательно влияет на гемодинамику. Вследствие того, что электрический импульс распространяется справа налево (эксцентричная активация желудочков) и не по системе Гис-Пуркинье, а непосредственно по миокарду, он достигает левого желудочка позднее и скорость его распространения меньше, чем в норме. В результате механическая систола левого желудочка заметно запаздывает относительно систолы правого желудочка и становится более продолжительной. Возбуждение заднебоковой стенки левого желудочка происходит позднее возбуждения межжелудочковой перегородки, что значительно снижает гемодинамическую эффективность систолы левого желудочка, так как отсутствует синхронность сокращения его стенок. Происходит удлинение фаз предызгнания, изоволюметрического сокращения и расслабления левого желудочка. В итоге значительно сокращается его диастола, что препятствует нормальному наполнению желудочка (рис. 1). Фазы быстрого и медленного (систола предсердий) наполнения наслаиваются друг на друга, уменьшая предсердный

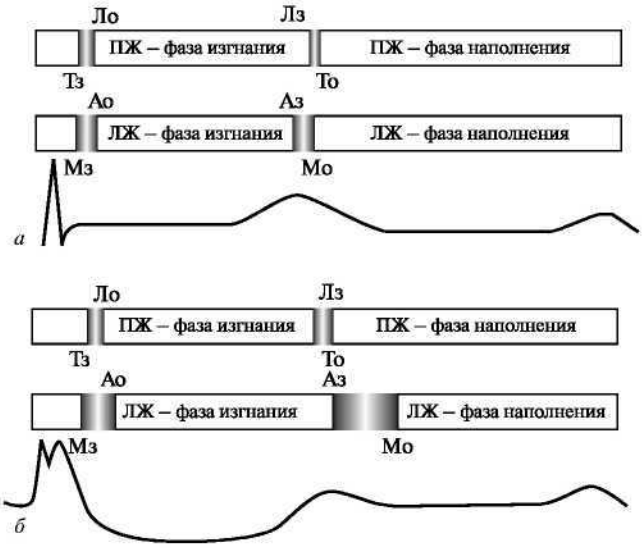

Рис. 1. Соотношение фаз цикла желудочков в норме (а) и при блокаде левой ножки пучка Гиса (б).

В норме фазы левого желудочка (ЛЖ) начинаются одномоментно или несколько опережают фазы правого желудочка (ПЖ). При блокаде левый желудочек отстает от правого, значительно сокращена фаза его наполнения. Ло, То, Ао, Мо — открытие клапанов легочной артерии, трикуспидального, аортального, митрального соответственно. Лз, Тз, Аз, Мз — закрытие клапанов легочной артерии, трикуспидального, аортального, митрального соответственно (по Grines C.L.// Circulation. - 1989. - Vol. 79. - P. 845-853).

Рис. 2. Электрокардиограмма пациента с дилатационной кардиомиопатией (фракция выброса левого желудочка — 25%) и блокадой левой ножки пучка Гиса.
Собственный ритм (QRS — 166 мс) слева, справа при проведении Р-синхронной биполярной бивентрикулярной стимуляции (QRS — 108—116мс). Хорошо выражен эффект электрической ресинхронизации.

вклад в наполнение левого желудочка. Разобщенная активация папиллярных мышц митрального клапана ведет к так называемой поздней диастолической или пресистолической регургитации, которая не связана с анатомическим субстратом и является обратимой [12, 13, 27, 29]. Следует отметить, что замедление проведения импульса с предсердий на желудочки, проявляющееся на электрокардиограмме удлинением интервала PQ (атриовентрикулярная блокада I ст.), при нормальных QRS-комплексах приведет к схожей гемодинамической картине. Блокада левой ножки пучка Гиса демонстрирует сразу три типа диссинхронии: предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую (в левом желудочке). Сегодня известно, что механическая диссинхрония сердца может существовать без электрической манифестации на электрокардиограмме. В подобных случаях основным методом диагностики диссинхронии является эходопплерокардиография и другие производные от них методики.

В современном понимании диссинхрония сердца — это разобщенность сокращений его камер и сегментов миокарда вследствие нарушений проведения импульса, которая приводит к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления энергии миокардом. Основной электрокардиографический признак диссинхронии — расширенный комплекс QRS — следует рассматривать в качестве маркера механической диссинхронии, который не всегда будет присутствовать при наличии таковой.

Распространенность диссинхронии сердца среди пациентов с ХСН достаточно высока. Оценка этого показателя по электрическому маркеру механической диссинхронии — расширенному комплексу QRS (более 120 мс) — показывает его присутствие у 15% среди всех больных ХСН [18]. Для пациентов с симптоматичной и тяжелой ХСН частота регистрации расширенного комплекса QRS увеличивается более чем в 2 раза и превышает 30% [11]. По данным ряда авторов, использовавших для выявления диссинхронии методы эхокардиографии и допплерографии, ее наличие было обнаружено у более чем у 80% больных с выраженной ХСН [22, 25].

Сердечная ресинхронизирующая терапия

Сердечной ресинхронизирующей терапией называют стимуляцию правого и левого желудочков, синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца. В итоге возрастает производительность миокарда и снижается выраженность ХСН. Стимуляция осуществляется посредством электрокардиостимулятора с тремя электродами. Два из них — это обычные стимуляционные электроды, традиционно расположенные в правых предсердии и желудочке. Третий электрод предназначен для стимуляции левого желудочка. В подавляющем большинстве случаев здесь используется трансвенозный доступ, посредством которого электрод проводится через коронарный синус в венозную систему сердца и располагается в одной из ее ветвей на заднебоковой стенке левого желудочка (обычно это заднелатеральная или латеральная вена сердца). Кардиостимулятор имеет три разъема, к которым подключаются электроды. Нанесение стимулов на правый и левый желудочек может проводиться одномоментно либо с небольшой задержкой по времени и с опережением в одном из желудочков. Основные параметры СРТ — предсердно-желудочковая и межжелудочковая задержки — определяются при специальном тестировании и должны обеспечивать максимальное улучшение гемодинамических показателей. Обычно эффект электрической ресинхронизации ярко отражается на поверхностной электрокардиограмме уменьшением продолжительности комплексов QRS (рис. 2). Однако степень укорочения желудочкового комплекса не является прямым предиктором гемодинамического и клинического эффектов СРТ [6, 23].

Необходимо отметить, что до недавнего времени в отечественных и зарубежных публикациях вместо СРТ использовался термин «бивентрикулярная стимуляция», который не отражает в полной мере механизма метода и все точки его приложения, тем не менее иногда он продолжает употребляться, особенно при упоминании ранних исследований и публикаций.

История развития ресинхронизирующей терапии

S. Cazeau et al. в 1994 г. описали клинический случай с использованием методики ресинхронизации сердца посредством его четырехкамерной постоянной стимуляции у пациента с терминальной ХСН, QRS-комплексом более 200 мс и атриовентрикулярной блокадой I ст. [8]. В результате ресинхронизирующей стимуляции на госпитальном этапе отмечалось

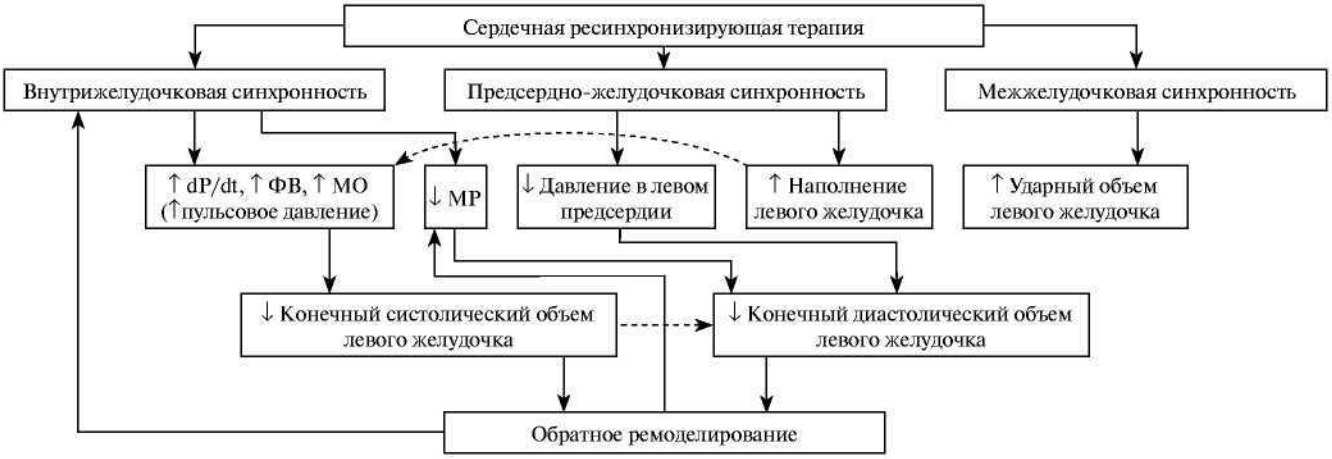

Рис 3. Механизм изменения показателей внутрисердечной гемодинамики под влиянием ресинхронизирующей терапии [30].

увеличение фракции выброса левого желудочка на 20—25%, и состояние пациента стало соответствовать IIФКпоNYHA.

J.C. Daubert et al. в 1998 г. предложили проводить электрод для стимуляции левого желудочка через коронарные вены [10]. Методика получила наибольшее распространение, и компаниями-производителями были созданы специальные электроды и системы их доставки в венозную систему сердца.

Ряд авторов в ранних публикациях показал, что СРТ посредством бивентрикулярной и многофокусной желудочковой стимуляции у больных ХСН с нарушением межжелудочковой проводимости приводит к существенному гемодинамическому и клиническому улучшению [3, 5, 14, 16, 17, 23]. Действие методики выражается в повышении артериального давления, снижении давления заклинивания в легочных капиллярах, увеличении времени диастолического наполнения левого желудочка (рис. 3). В результате уменьшаются конечно-диастолический и конечно-систолический объемы желудочка, регургитация на атриовентрикулярных клапанах сердца. Происходит так называемое обратное ремоделирование левого желудочка, увеличиваются сердечный выброс и фракция выброса левого желудочка, и в итоге снижается ФК сердечной недостаточности [30].

Изучение возможностей ресинхронизации сердца было продолжено в многоцентровых клинических исследованиях (табл.). В целом их результаты показали, что СРТ значительно повышает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает качество жизни пациентов, снижает число госпитализаций, обращений за помощью и показатель общей смертности.

Следует остановиться на многоцентровом проспективном параллельном рандомизированном исследовании CARE-HF (Cardiac Resynchronization — Heart Failure Study Investigators). Все пациенты, получавшие оптимальную лекарственную терапию ХСН, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину и антагонисты альдостерона, были рандомизированы на две группы — СРТ и контроль (409 и 404 человека соответственно). Критериями включения явились ХСН III—IV ФК (NYHA), фракция выброса левого желудочка менее 35%, конечный диастолический диаметр левого желудочка менее 30 мм, желудочковая диссинхрония (QRS_120 мс). Причем, если длительность QRS составляла от 120 до 149 мс, диссинхрония должна подтверждаться эходопплерокардиографией, критериями для которой были определены задержка предызгнания из аорты более 140 мс, межжелудочковая механическая задержка — более 40 мс, задержка активации заднебоковой стенки левого желудочка.

Период наблюдения составил 29,4 месяца. Первичной конечной точки (смерть от любой причины или незапланированная госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями) достигли 159 пациентов из группы СРТ (39%) и 224 пациента из группы лекарственной терапии (55%). Общая смертность составила 82 случая (20%) в группе СРТ и 120 случаев (30%) в группе контроля (рис. 4).

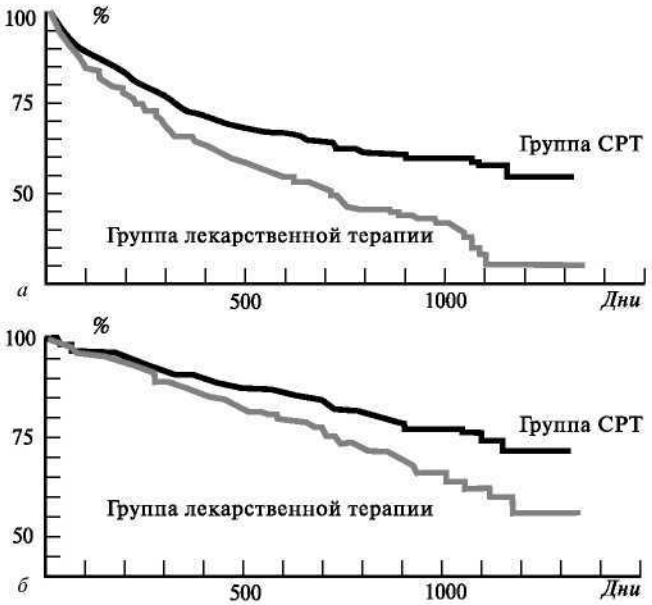

Рис. 4. Первичные конечные точки исследования CARE-HF.
а — общая заболеваемость и отсутствие незапланированных госпитализаций среди всех пациентов; б— общая выживаемость среди всех пациентов.

Таблица

Основные контролируемые рандомизированные исследования клинической эффективности СРТ

Название исследования	Вид исследования	Критерии включения	Изучаемые показатели	Результаты
Pacing therapy in Congestive Heart Failure PATH-CHF (Yu CM., Chau E., Sanderson J.E. et al. // Circulation. — 2002. - Vol. 105. - P. 438-445)	Длительное плацебоконтролируемое во 2-й фазе, перекрестное между ЛЖ и бивентрикулярной стимуляцией	**III—IV** ФК СН, QRSM50 мс, CP<55, PR>150МС	Пиковое потребление кислорода, анаэробный порог, тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, ФК NYNA	Увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение КЖ
PATH-CHF II (Butter C, Auricchio A., Stellbrink C et al. // Results of the PATH-CHF II trial: Program and abstracts of the European Society of Cardiology Congress 2003)	Перекрестное рандомизированное среди пациентов без ресинхронизации и с ЛЖ ЭКС, две группы: QRS 120—150 мс и QRS>150МС	II-IV ФК СН, QRSM20 мс, ФВ ЛЖ<30%, оптимальная медикаментозная терапия СН, показания к ИКД	Пиковое потребление кислорода, анаэробный порог, тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, ФК NYNA, количество госпитализаций	За 12 мес наблюдения у всех пациентов отмечено достоверное снижение пикового потребления кислорода, улучшение результатов с 6-минутной ходьбой и КЖ
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm MUSTIC SR (Cazeau S., Leclercq C, Lavergne T. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. - Vol. 344. - P. 873-880)	Проспективное рандомизированное перекрестное слепое исследование	**III** ФК СН, QRSM50 мс, КДР ЛЖ>60 мм, ФВ ЛЖ<30%, тест 6-минутной ходьбы менее 450 мл.	Тест с 6-минутной ходьбой, пиковое потребление кислорода КЖ, ФК, кол-во госпитализаций, смерть от всех причин, параметры эхокардиографии, лечение по предпочтению пациента	Улучшение результатов с 6-минутной ходьбой, пикового потребления кислорода, тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, ФК СН. Уменьшение числа госпитализаций, пациенты предпочитают СРТ
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation MUSTIC AF (Leclercq C, Walker S., Linde C et al. // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23.-P. 1780-1787)	Проспективное рандомизированное перекрестное слепое исследование	**III** ФК СН, КДР ЛЖ>60 мм, ФВ ЛЖ<30%, тест с 6-минутной ходьбой менее 450 мл, QRS>200 мс во время желудочковой стимуляции	Тест с 6-минутной ходьбой, пиковое потребление кислорода КЖ, ФК СН, количество госпитализаций, смерть от всех причин, лечение по предпочтению пациента	Улучшение результатов теста с 6-минутной ходьбой, пикового потребления кислорода, тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, ФК СН, уменьшение числа госпитализаций, пациенты предпочитают СРТ
Multicenter InSync Randomized Clinical Evalution MIRACLE (Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 1845-1853.	Проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое параллельное контролируемое	**II-IV** ФК СН NYNA, RSM30 мс, КДР ЛЖ>55 мм, ФВ ЛЖ<35%, оптимальная медикаментозная терапия СН, отсутствие показаний к ЭКС	КЖ, ФК СН, тест с 6-минутной ходьбой, пиковое потребление кислорода, смертность, количество госпитализаций по СН, длительность QRS	Улучшение КЖ, ФК СН, результатов теста с 6-минутной ходьбой, ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, уменьшение митральной регургитации, уменьшение числа госпитализаций
Cardiac Resyncronization in Heart Failure CARE-HF (Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. // Eur. J. Heart Fail. - 2001. - Vol. 3. - P. 481-489; Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1928-1932)	Рандомизированное. Сравнение 2 групп пациентов: 1) оптимальная лекарственная терапия ХСН и СРТ; 2) только оптимальная лекарственная терапия	II-IV ФК СН, КДР ЛЖ>30 мм, ФВ ЛЖ<35%, QRSM50 или 130 плюс эхокардиографические признаки диссинхронии, оптимальная лекарственная терапия СН	Смерть от всех причин или внеплановая госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин, смерть от всех причин или госпитализация по СН, КЖ, ФК СН, эхокардиография, значение ФВ ЛЖ, нейрогормоны, экономические аспекты	Впервые было показано достоверное снижение смертности от СРТ (без ИКД) при длительном периоде наблюдения. Достоверное снижение случаев в е с
Post AV Nodal Ablation Evalution PAVE (Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2005. - 16, No. 11. - P. 1160-1165)	Рандомизированное по сравнению стимуляции ПЖ, ЛЖ и бивентрикулярной (3 группы) у больных с хронической ФП	I—**III** ФК СН после абляции АВУ, 3 мес оптимальной медикаментозной терапии СН	КЖ, тест с 6-минутной ходьбой (выявить преимущества ЛЖ и бивентрикулярной РС), параметры эхокардиографии	Достоверное улучшение теста с 6-минутной ходьбой, пикового потребления кислорода и продолжительности выполняемой нагрузки. Вывод: у данных пациентов бивентрикулярная стимуляция предпочтительна
Multicenter InSync Randomized Clinical Evalution-implantable Cardioverter Defibrillator MIRACLE ICD (Young J.B., Abraham W.T., Smith A. et al. // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2685-2694)	Проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное контролируемое. Изучению эффективности и безопасности СРТ при СР и показаний к имплантации ИКД	II-IV ФК СН, QRSM50 мс, КДР ЛЖ>55 мм, ФВ ЛЖ<35%, показания к ИКД	КЖ, ФК СН, тест с 6-минутной ходьбой, пиковое потребление кислорода, толерантность к физ. нагрузкам, комбинация параметров по СН (смертность, кол-во госпитализаций по СН, ФК СН) безопасность СРТД	Улучшение ряда показателей течения СН, КЖ, ФК, использование СРТ-дефибриллятора безопасно

Дни послерандомизации

Рис. 5. **Исследование COMPANION.**

Снижение общей смертности на 24% в группе СРТ и на 36% в группе СРТ-дефибрилляции.

В первой группе относительное снижение риска смертности составило 36%, риск смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности здесь были меньше на 46%. Кроме того, в группе пациентов с СРТ отмечалось статистически достоверное улучшение по ряду показателей: уменьшались межжелудочковая механическая задержка, конечный систолический объем, площадь митральной регургитации, увеличивалась фракция выброса левого желудочка, улучшались симптоматика и качество жизни пациентов.

В CARE-HF наглядно продемонстрированы эффекты обратного ремоделирования левого желудочка и улучшения нейрогормональной регуляции под влиянием СРТ. Важным моментом явился принцип отбора пациентов и распознавания диссинхронии желудочков, поскольку это исследование было первым, где кроме критерия длительности QRS использовались эхокардиографические критерии желудочковой диссинхронии (табл.).

Значительным по ряду показателей явилось проспективное рандомизированное исследование COMPANION, которое проводилось в 182 центрах США и включило 1520 человек. В исследовании сравнивались три группы пациентов: 1) только с оптимальной лекарственной терапией ХСН, 2) с оптимальной лекарственной терапией ХСН и СРТ, 3) с оптимальной лекарственной терапией ХСН и применением СРТ-дефибриллятора (устройство, объединившее функции имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и СРТ). Исследование продемонстрировало близкое к достоверному снижение общей смертности на 24% в группе СРТ относительно группы с оптимальной лекарственной терапией.

При сравнении этого же показателя между 1-й и 3-й группами было отмечено его снижение на 36% при использовании СРТ-дефибриллятора (рис. 5). Снижение риска госпитализации или смерти вследствие сердечно-сосудистых причин во 2-й группе составило 25, в 3-й — 28%. Риск госпитализации или смерти по поводу сердечной недостаточности уменьшился во 2-й и 3-й группах по сравнению с группой лекарственной терапии на 34 и 40% соответственно.