

Статья публикуется по итогам конкурса молодых ученых в рамках конгресса «Сердечная недостаточность '2014»

Лебедев Д. И., Злобина М. В., Минин С. М., Соколов А. А., Савенкова Г. М., Криволапов С. Н., Попов С. В.
ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ С НЕИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.12-008.46-036.12-085

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиомиопатия, лечение, ресинхронизирующая терапия, ХСН

Ссылка для цитирования: Лебедев Д. И., Злобина М. В., Минин С. М. и др. Использование различных методов отбора пациентов с неишемической кардиомиопатией для проведения кардиоресинхронизирующей терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16 (2):81-87

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Одним из новых перспективных способов лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Разработка новых способов отбора кандидатов для СРТ является важной задачей в решении проблемы лечения ХСН. **Цель.** Использовать различные методы отбора пациентов для СРТ и оценить возможность их применения в клинической практике для повышения эффективности проводимого лечения. **Материалы и методы.** В исследование включено 88 пациентов с ДКМП в возрасте от 32 до 75 лет, с ХСН III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $30,1 \pm 3,8\%$, дистанция 6-мин ходьбы $290,5 \pm 64,3$ м, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ $220,7 \pm 50,9$ мл, внутри- и межжелудочковая диссинхрония более 120 мс. На этапе отбора пациенты были разделены на 3 группы: в первой ($n=28$) был оценен дефект метаболизма миокарда (ДММ) с использованием радионуклидных методов; во второй ($n=24$) оценивалась систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ($S_{пж}$); третья ($n=36$) – группа контроля. **Результаты.** Контрольное обследование было проведено через 1 год. Клиническими респондерами СРТ оказались 69 (78,5%) пациентов, не ответили на СРТ 19 (21,5%). В первой группе было 3 (10,7%) нереспондера, во второй группе 6 (25%), в третьей 10 (27,7%). В первой группе респондерами оказались 25 (89,3%) пациентов, у которых до проведения СРТ ДММ был менее 15%; если же он превышал 15%, пациенты являлись нереспондерами. Во второй группе респондерами оказались 18 (75%) пациентов, у которых до СРТ $S_{пж}$ была более 10 см/с, в среднем $12,5 \pm 2,1$ см/с ($p=0,0001$). **Заключение.** Сохранение метаболизма миокарда (ДММ ЛЖ менее 15%) является предиктором эффективности СРТ у больных ДКМП. $S_{пж}$ является независимым предиктором ответа на СРТ и позволяет с чувствительностью 85% и специфичностью 83% выявить респондеров СРТ на этапе отбора. При отборе пациентов для проведения СРТ целесообразно комплексное использование всех приведенных методов, что повысит эффективность проводимого лечения.

Lebedev D. I., Zlobina M. V., Minin S. M., Sokolov A. A., Savenkova G. M., Krivolapov S. N., Popov S. V.
Federal State Budgetary Institution, "Research Institute of Cardiology"
at the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya 111a, Tomsk 63402

THE USE OF DIFFERENT METHODS FOR SELECTION OF PATIENTS WITH NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY FOR CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

KEYWORDS: CARDIOMYOPATHY, TREATMENT, RESYNCHRONIZATION THERAPY, CHF

For citation: Lebedev D. I., Zlobina M. V., Minin S. M. et al. The use of different methods for selection of patients with non-ischemic cardiomyopathy for cardiac resynchronization therapy. Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (2):81-87

SUMMARY

Background. The method of cardiac resynchronization therapy (CRT) is one of new, promising methods for treatment of CHF. Development of new methods for selection of candidates for CRT is an important task in the treatment of CHF. **Aim.** To use different methods for selection of patients for CRT and to evaluate a possibility for using these methods in clinical practice to increase the treatment efficacy. **Materials and methods.** The study included 88 patients with decompensated myocardial pathology (DCMP) aged 32 to 75 with NYHA FC III CHF, LV EF $30.1 \pm 3.8\%$, 6-min walk test distance 290.5 ± 64.3 m, LV end diastolic volume (EDV) 220.7 ± 50.9 ml, and intra- and interventricular dyssynchrony >120 msec. At the stage of selection, the patients were divided into three groups. In the first group ($n=28$), myocardial metabolism defect (MMD) was evaluated using radionuclide methods; in the second group ($n=24$), tricuspid annular systolic velocity (SRV) was evaluated; the third group ($n=36$) was the control. **Results.** The follow-up examination was performed in one year. 69 (78.5%) patients were clinical CRT responders; 19 (21.5%) patients did not respond to CRT. The first group contained 3 (10.7%) non-responders; the second group contained 6 (25%) non-responders, and the third group contained 10 (27.7%) non-responders. In the first group, there were 25 (89.3%) responder patients who had had MMD $<15\%$ prior to CRT; when MMD was $>15\%$, the patients were non-responders. In the sec-

ond group, there were 18 (75%) responder patients who had had SRV >10 cm/sec (mean, 12.5±2.1 cm/sec, (p=0.0001)) prior to CRT. *Conclusion.* Preserved myocardial metabolism (LV MMD <15%) is a predictor of effective CRT in patients with DCM. SRV is an independent predictor for a response to CRT and allows identifying CRT responders at the stage of selection with sensitivity of 85% and specificity of 83%. Complex use of all described methods is warranted at the stage of selecting patients for CRT, which will improve the treatment efficacy.

Прогрессирование ХСН – один из основных вариантов драматического развития структурной патологии сердца. По оценке экспертов, распространенность ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2% [1, 2]. В США насчитывается более 5 млн. больных ХСН, и ежегодно это заболевание диагностируют у 550 тыс. новых пациентов [3]. Медикаментозная терапия пациентов этой сложной группы, к сожалению, не всегда оказывается успешной, а хирургические методы лечения (кардиомиопластика, имплантация искусственного желудочка, трансплантация сердца и др.) не нашли широкого применения по причине недостаточной эффективности, наличию ряда осложнений, либо невозможности охвата большого круга пациентов. Одним из новых перспективных способов лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции. СРТ способствует восстановлению координации сокращения и расслабления желудочков сердца, что в конечном итоге увеличивает продолжительность жизни пациентов с ХСН [4]. Основными эффектами КРТ считаются: улучшение клинического состояния пациента на фоне нормализации фазовой структуры сердечного цикла и связанное с этим обратное ремоделирование камер сердца [5–7]. Однако примерно у 30% лиц из общего числа пролеченных пациентов данная процедура не приводит к желаемому результату [8]. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, поиск факторов, влияющих на эффективность данного вида лечения, и разработка новых методов диагностики для отбора кандидатов для СРТ является важной задачей в решении проблемы лечения ХСН.

Цель исследования – использовать различные методы отбора пациентов для СРТ и оценить возможность их применения в клинической практике для повышения эффективности проводимого лечения.

Материалы и методы

В исследование было включено 88 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (54 мужчины и 34 женщины, средний возраст 55±12 лет). Всем больным на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии был выполнен полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимический и морфологический анализы крови, рентгенографию и ЭхоКГ. ЭхоКГ проводилась в соот-

ветствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ, по общепринятой методике в М-, В-, Д-режимах, цветного картирования и в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии на ультразвуковой диагностической системе EnVisor CV HDI фирмы Philips с применением фазированного датчика 2,5 МГц. Для оценки сократимости ЛЖ, помимо ФВ (по методу Симпсона), определяли индекс сократимости, рассчитанный по формуле $1/(PEP/ET)$, где PEP – период предизгнания, ET – период изгнания в аорте. Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-волновой доплерографии от фиброзных колец атрио-вентрикулярных клапанов, определяя интервал между началом комплекса QRS ЭКГ и началом систолической скорости в миокардиальном сегменте. Критерии включения пациентов в исследование – рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ESC 2013 [9].

У всех пациентов, включенных в исследование, имелась СН III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ составляла 30,1±3,8%, дистанция теста 6-мин ходьбы – 290,5±64,3 м, конечно-диастолический объем (КДО) – 220,7±50,9 мл., внутрижелудочковая и межжелудочковая диссинхрония более 120 мс. Всем пациентам до проведения СРТ и через год проводилось суточное мониторирование ЭКГ. На этапе отбора для проведения СРТ пациенты были разделены на 3 группы. Первую составили 28 больных, которым до имплантации кардиоресинхронизирующего аппарата методами радионуклидной индикации были изучены метаболизм и перфузия миокарда. Перфузионную однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc-МИБИ) выполняли в состоянии функционального покоя через 2 часа после внутривенной инъекции 740–925 МБк РФП. Метаболическую томосцинтиграфию миокарда проводили через 3–4 дня после оценки перфузии. Исследование выполняли натощак или не ранее 3-х часов после легкого завтрака. Предварительно в течение 2–3 дней осуществляли блокаду щитовидной железы стабильным йодом (по 5 капель раствора Люголя 3 раза в день). Запись метаболической ОФЭКТ проводилась через 15 мин (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после инъекции 111–370 МБк ¹²³I-ФМПДК. Лучевая нагрузка не превышала предельно допустимую дозу.

В процессе регистрации скintiграфических данных детекторы устанавливали под углом 90° друг к другу. Поворот детекторов составлял 180°. Для каждого детек-

тора регистрировали 16 проекций (всего 32) по 30 секунд каждая в матрицу размером 64×64 пиксела с использованием параллельного высокоразрешающего коллиматора для низких энергий и настройкой гамма-камеры на фотопик ^{99m}Tc – 140 кэВ или ^{123}I – 159 кэВ с шириной окна дифференциального дискриминатора 20%. Все скintiграфические исследования выполняли на гамма-камере «Forte» (Philips Medical Systems, Netherlands) в лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. Обработку полученных скintiграмм проводили при помощи пакетов прикладных программ JetStream® Workspace Release 3.0 (Philips Medical Systems, Netherlands). Реконструкцию сечений сердца по короткой и длинной осям осуществляли при помощи программы AutoSPECT+, анализ полученной информации – с использованием специализированной программы AutoQuant. Оценку включения РФП в миокард ЛЖ проводили с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ.

Согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины [10] нарушения аккумуляции радионуклидных индикаторов в миокарде выражали интегральным показателем, называемым «дефект перфузии» или «дефект метаболизма», который позволяет одновременно оценить как площадь области сниженного накопления РФП, так и интенсивность его включения в каждом из 17 сегментов полярной карты миокарда ЛЖ.

Выраженность локальных нарушений перфузии или метаболизма ЛЖ представляли в баллах, которые рассчитывали следующим образом: 0 – аккумуляция РФП в миокард более 70% от максимального; 1 – незначительно (55–70%) выраженные, 2 – умеренно (40–55%) выраженные, 3 – выраженные (25–40%) и 4 – резко выраженные (менее 25%) дефекты накопления индикатора. Дефекты перфузии и метаболизма, выраженные в процентах от максимально возможной гипоперфузии (или гипометаболизма) в каждом сегменте, определяли путем деления суммарного количества баллов на 68, что соответствует максимально возможной сумме баллов в каждом из 17 сегментов (17×4).

Вторую группу составили 24 пациента, у которых оценивалась систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ($S_{\text{пж}}$). Для оценки систолической функции ПЖ измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ($S_{\text{пж}}$) на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой доплерографии (TDI).

Третью группу составили 36 пациентов, которые являлись группой контроля.

Клиническое и лабораторное обследование пациентов выполняли до имплантации кардиоресинхронизирующего устройства и через 12 месяцев на фоне бивентрикуляр-

ной стимуляции. Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции [5]. Критерием положительного ответа на СРТ (группа «респондеров») считалось увеличение ФВ ЛЖ на 15% и более, снижение КДО ЛЖ на 15% и более через 12 месяцев после установки ресинхронизирующего устройства. Пациентов, у которых данные показатели не изменялись, увеличивались или уменьшались менее чем на 15%, относили к группе «нереспондеров».

Результаты

Контрольное обследование было проведено через 1 год. Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, субъективно отмечали улучшение: ФК СН уменьшился с III до II, дистанция 6-мин ходьбы увеличилась с $290,5 \pm 64,3$ до $377,2 \pm 45,3$ м ($p \leq 0,001$). Однако при оценке динамики данных ультразвукового исследования было выявлено, что клиническими респондерами СРТ оказались 69 (78,5%) пациентов, не ответили на проводимую терапию 19 (21,5%) больных. Среди респондеров наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличилась ФВ ЛЖ – с $30,1 \pm 3,8$ до $42,8 \pm 4,8\%$ ($p \leq 0,001$), уменьшился КДО ЛЖ – с $220,7 \pm 50,9$ мл до $197,9 \pm 47,8$ мл ($p \leq 0,005$). У тех пациентов, которые не ответили на проводимую терапию, динамика была следующей: практически не изменилась ФВ ЛЖ – с $30,1 \pm 3,8$ до $33,8 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,001$), КДО ЛЖ увеличился – с $220,7 \pm 50,9$ до $227,8 \pm 27,8$ мл ($p \leq 0,001$).

При оценке каждого метода отбора было выявлено, что в первой группе было 3 (10,7%) нереспондера, во второй группе 6 (25%), в контрольной третьей группе 10 (27,7%) пациентов не ответили на СРТ.

В первой группе респондерами оказались 25 (89,3%) пациентов. На этапе оценки результатов пациенты ретроспективно были разделены на три группы. Включение в группы проводили на основании прироста ФВ ЛЖ по данным радионуклидной томовентрикулографии через 12 месяцев после проведения СРТ, согласно критериям, предложенным М. Mangiavacchi с соавт. [11]. В первую группу вошли 10 пациентов, у которых ФВ ЛЖ после лечения увеличилась более чем на 10% (гиперреспондеры), во 2-ю группу были включены 11 больных с приростом ФВ более 5%, но менее 10% (респондеры), 3-ю группу составили 7 человек, ФВ ЛЖ у которых не изменилась либо ухудшилась по сравнению с дооперационными значениями (нереспондеры).

Выделенные группы исходно не различались между собой по клиническому статусу. Кроме того, до проведения СРТ не было выявлено статистически значимых различий между группами по гемодинамическим показателям (ФВ, КДО, КСО, УО), по показателям внутри-

Таблица 1. Сцинтиграфические показатели у пациентов с СН до и после сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)

Показатели	До СРТ			После СРТ			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₄₋₅	P ₄₋₆	P ₅₋₆	P ₁₋₄	P ₂₋₅	P ₃₋₆
	Гипер- респон- деры (n=10)	Респон- деры (n=11)	Нереспон- деры (n=7)	Гипер- респон- деры (n=10)	Респон- деры (n=11)	Нереспон- деры (n=7)									
	1	2	3	4	5	6									
ФВ ЛЖ (%)	22,09± 6,98	24,10± 10,33	22,60± 6,11	44,55± 9,20	29,60± 10,04	16,6± 3,9	н.д.	н.д.	н.д.	0,001	0,001	0,018	0,001	0,001	0,041
КДО (мл)	251,45± 57,69	284,30± 113,58	295,20± 80,49	183,27± 76,42	273,0± 121,31	285,8± 89,8	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,002	н.д.	н.д.
КСО (мл)	197,27± 52,75	227,80± 118,49	234,80± 82,25	107,45± 45,93	209,4± 132,50	241,2± 85,6	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,022	н.д.	0,001	н.д.	н.д.
УО (мл)	54,36± 22,92	53,20± 112,96	60,60± 12,44	80,30± 28,19	63,80± 25,63	43,00± 22,30	н.д.	н.д.	н.д.	0,012	0,012	0,012	0,003	н.д.	н.д.
ВЖД ЛЖ (мс)	100,90± 43,78	145,51± 59,15	107,48± 39,12	65,66± 22,89	89,00± 35,07	116,6± 21,55	н.д.	н.д.	н.д.	0,018	0,003	н.д.	0,002	0,003	н.д.
ВЖД ПЖ (мс)	113,60± 83,04	104,18± 23,69	73,00± 23,26	80,23± 30,37	82,10± 30,21	88,6± 26,67	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
МЖД (мс)	74,34± 75,3	95,04± 61,14	47,74± 41,31	33,60± 32,1	37,70± 26,50	33,5± 16,11	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,001	0,007	н.д.
СРДП (%)	13,64± 3,47	16,5± 9,98	18,40± 11,39	4,09± 3,65	15,30± 8,37	19,2± 11,1	н.д.	н.д.	н.д.	0,001	0,003	н.д.	0,003	н.д.	н.д.
СРДМ Р (%)	13,73± 4,10	18,00± 12,76	22,00± 8,12	-	-	-	н.д.	н.д.	н.д.	-	-	-	-	-	-
СРДМ ОТСР (%)	14,73± 5,46	18,90± 10,06	20,00± 7,58	-	-	-	н.д.	0,016	н.д.	-	-	-	-	-	-

КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО – конечно-систолический объем ЛЖ; УО – ударный объем ЛЖ; ВЖД ЛЖ – внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ; ВЖД ПЖ – внутрижелудочковая диссинхрония ПЖ; МЖД – межжелудочковая диссинхрония; СРДП – средний размер дефекта перфузии; СРДМ Р – средний размер дефекта метаболизма на раннем исследовании; СРДМ ОТСР – средний размер дефекта метаболизма на отсроченном исследовании; н.д. – различия недостоверны.

и межжелудочковой диссинхронии, а также по размеру дефекта перфузии (табл. 1). Однако исходный размер дефекта метаболизма на отсроченных сцинтиграммах во второй группе (нереспондеры) был больше 15%, тогда как у пациентов первой группы (гиперреспондеры) он был менее 15% (p=0,016).

После СРТ у пациентов первой группы наблюдалось улучшение показателей сердечной гемодинамики. Так, ФВ ЛЖ увеличилась в 2 раза, ударный объем (УО) ЛЖ – в 1,5 раза, КДО ЛЖ уменьшился на 27%, а КСО ЛЖ – на 46% по сравнению с исходными значениями. При этом было выявлено уменьшение показателя внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ и среднего размера дефекта перфузии на 35 и 70% соответственно (табл. 1). Кроме того, отмечалась положительная тенденция к улучшению показателей межжелудочковой диссинхронии и внутрижелудочковой диссинхронии ПЖ (табл. 1).

Во второй группе больных после лечения ФВ ЛЖ возрасла в 1,2 раза, при этом параметры межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ уменьшались на 39 и 60% соответственно (табл. 1). Другие показатели (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО ЛЖ, внутрижелудочковая диссинхрония ПЖ, СРДП) достоверно не изменились, но мы отмечали незначительную тенденцию к их улучшению (p>0,05).

В третьей группе пациентов наблюдалось снижение ФВ ЛЖ в 1,4 раза по сравнению с исходными значениями. Кроме того, имела место тенденция к ухудшению таких сцинтиграфических показателей, как КСО, внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ и ПЖ, а также среднего размера дефекта перфузии (табл. 1). При этом КДО, УО и межжелудочковая диссинхрония изменялись положительно, но статистически незначимо.

Таким образом, выделенные нами группы пациентов достоверно различались между собой после СРТ по ФВ ЛЖ, УО, среднему размеру дефекта перфузии и внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ (табл. 1).

Во второй группе респондерами оказалось 18 (75%) пациентов, у которых до СРТ систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана S_{пк} была более 10 см/с, в среднем 12,5±2,1 см/с (p=0,0001).

В контрольной группе значимых различий между пациентами, ответившими и не ответившими на проводимую бивентрикулярную стимуляцию, выявлено не было.

Обсуждение

На сегодняшний день сердечная ресинхронизирующая терапия, безусловно, является эффективным методом лечения пациентов с электромеханической диссинхронией и тяжелой СН, рефрактерной к оптимальной

медикаментозной терапии. Многие рандомизированные многоцентровые клинические исследования доказали клиническую эффективность данного метода лечения через 6 месяцев и более после имплантации ресинхронизирующих кардиостимуляторов [12–16]. На сегодняшний день отбор кандидатов на СРТ, как правило, проводится на основании данных клинического статуса, ЭхоКГ показателей сократительной функции миокарда, а также значений левожелудочковой диссинхронии по данным ЭхоКГ и ЭКГ [17]. Однако в последнее время стало появляться все больше публикаций, которые заявляют процент нереспондеров от 30 до 45% [18]. Это остается важной проблемой современного здравоохранения и порождает вопрос о том, достаточны ли на самом деле те показания, которые мы используем при отборе пациентов для проведения этого метода лечения тяжелой медикаментозно резистентной ХСН.

В нашем исследовании через 6–12 месяцев после СРТ у 21,5% пациентов не отмечалось улучшения ФВ ЛЖ, в связи с чем они были отнесены в группу нереспондеров. Это согласуется с данными других исследований, где это число больных составляет от 20 до 45%, в зависимости от выбора критериев отбора пациентов [19–21]. Так, G. Leseq с соавт. [22] выявили 28% нереспондеров. При этом анализ проводился по данным клинического обследования, ЭхоКГ, ЭКГ показателей. Из всех анализируемых параметров только продолжительность комплекса QRS стала прогностическим показателем «неответа» на СРТ. В то же время S. Molhoek с соавт. [23] не получили статистически достоверной разницы по продолжительности QRS-комплекса между респондерами (n=45) и нереспондерами (n=16).

По данным ОФЭКТ с ¹²³I-ФМПДК, выполненной до СРТ, нами было показано, что у «нереспондеров» наблюдалось более выраженное нарушение миокардиального метаболизма по сравнению с пациентами группы гиперреспондеров. Следует также отметить, что различия по величине дефекта метаболизма между нереспондерами и пациентами, у которых прирост ФВ ЛЖ после СРТ составил не более 10%, были минимальны. Мы считаем, что наиболее выраженный ответ на СРТ в группе гиперреспондеров связан с относительной сохранностью метаболических процессов в миокарде ЛЖ. При этом, вероятно, в данной группе не было столь выраженного снижения уровня энергообеспечения миокарда и угнетения утилизации макроэргических соединений, что создало благоприятные условия для наиболее выраженного ответа на проводимое лечение.

Полученная зависимость между эффектом СРТ и размером дефекта метаболизма позволяет, по нашему мнению, использовать последний в качестве критерия при назначении СРТ пациентам с СН.

ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ*. 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. *Пациенты с почечной недостаточностью*. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ***. Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. *Часто*: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. *Редко*: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. *Неустойчивой частоты*: запор, синдром паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзатематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937 07 00, факс: (495) 937 07 01

В представленном исследовании наибольший эффект в улучшении контрактильной функции ЛЖ наблюдался в группе пациентов, у которых прирост ФВ ЛЖ после СРТ составил более 10%. Эти данные согласуются с результатами исследования ACEIs, где признаки обратного ремоделирования и наибольшее снижение относительного риска смерти достигались при увеличении ФВ ЛЖ более чем на 10% [24]. Данный факт, по-видимому, может быть связан с тем, что у «гиперреспондеров» имело место менее выраженное нарушение метаболизма по сравнению с группами респондеров и нереспондеров. Наши предположения согласуются с данными К. Kitaizumi с соавт. [25], которые отмечали менее значимые изменения окислительного метаболизма по данным ПЭТ с ^{11}C -ацетатом в группе пациентов, положительно ответивших на СРТ.

Таким образом, радионуклидные показатели сократимости и перфузии миокарда позволяют оценить эффективность СРТ у пациентов с ХСН. При этом выраженность нарушения метаболизма жирных кислот может быть использована в качестве критерия для установки ресинхронизирующего устройства: дефект метаболизма миокарда менее 15% является предиктором эффективности СРТ у пациентов с ДКМП. Это предположение подтверждается работами отечественных авторов, занимающихся проблемой поиска предикторов эффективности СРТ [26, 27].

Среди ЭхоКГ предикторов успешности применения СРТ важное значение имеет наличие детектируемой различными ультразвуковыми методиками внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Однако 30% больных ХСН не отвечают адекватно на терапию СРТ, несмотря на наличие диссинхронии [28]. Вполне возможно, что ответ или отсутствие ответа на бивентрикулярную стимуляцию включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов (наличие жизнеспособного миокарда, степень фиброза, местоположение стимулирующего электрода), а не единый механизм диссинхронии ЛЖ [29].

Несомненно, что желудочковая диссинхрония является важнейшей детерминантой хорошего ответа на бивентрикулярную стимуляцию. Однако существуют и другие факторы, влияющие на эффект СРТ, в частности, сохранность систолической функции ПЖ. У нереспондеров отмечалась его дисфункция до имплантации бивентрикулярного стимулятора в виде снижения систолической скорости движения трикуспидального клапана $S_{\text{ПЖ}}$. Данная группа пациентов имела более высокие значения систолического давления в ПЖ (СДПЖ) и размеры ПЖ.

Важно отметить, что группа нереспондеров имела более выраженную внутрижелудочковую диссинхронию (ВЖдисс) и более высокие значения КДД, что свидетельствует о повышении жесткости миокарда у таких больных. Наши результаты подтверждают данные, опублико-

ванные в работе Bernard A. с соавт., посвященной влиянию дисфункции ПЖ на диссинхронию ЛЖ. Bernard A. с соавт. показали корреляционную зависимость продольной ЛЖ диссинхронии ($r=0,47$; $p=0,001$) от функции ПЖ в отличие от радиальной диссинхронии, не зависящей от функции ПЖ [30].

В ходе корреляционного анализа по результатам нашего исследования было обнаружено, что существует достоверная прямая корреляция между систолической скоростью движения свободной стенки ЛЖ и систолической скоростью трикуспидального клапана $S_{\text{ПЖ}}$ ($r=0,7$; $p<0,001$) [31]. Эти данные подтверждают важность фактора межжелудочкового взаимодействия. Santamore W.P. с соавт. показали, что изменение сократимости свободной стенки ЛЖ может напрямую влиять на давление в ПЖ [32].

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что существует достоверная обратная корреляция между $S_{\text{ПЖ}}$ и КДД ($r=-0,47$; $p=0,002$), СДПЖ ($r=-0,48$; $p=0,036$); прямая корреляционная зависимость между $S_{\text{ПЖ}}$ и интегральным показателем насосной функции ПЖ VTI ($r=0,8$; $p=0,00001$).

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимозависимости желудочков сердца, которая, вероятно, усиливается при ХСН. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН.

ROC-анализ показал, что систолическая функция ПЖ является важным предиктором для отбора кандидатов на СРТ (рис. 1).

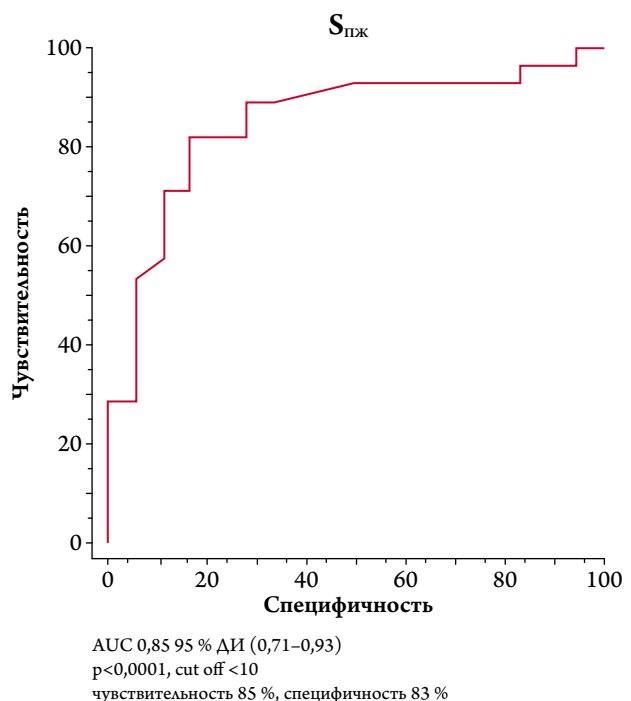


Рисунок 1. ROC-кривая систолической скорости движения трикуспидального клапана

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что важное прогностическое значение в выявлении респондеров СРТ имеет не только наличие диссинхронии ЛЖ, но и сохранность систолической функции ПЖ. Систолическая скорость $S_{пж}$ менее 10 см/с с чув-

ствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств. Эти результаты подтверждают данные, полученные в других работах, направленных на выявление респондеров СРТ [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001 Sep;22 (17):1527–60.
2. Bleasdale RA, Frenneaux MP. Cardiac resynchronization therapy: when the drugs don't work. *Heart*. 2004 Dec;90 (Suppl 6):vi2–4.
3. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113 (6):e85–151.
4. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39 (2):194–201.
5. Bax JJ, Abraham T, Barold SS et al. Cardiac resynchronization therapy. Part 2 – issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46 (12):2168–82.
6. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Электромеханический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2005;45 (5):85–91.
7. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. и др. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2010;25 (2–1):25–33.
8. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003 Nov 25;108 (21):2596–603.
9. Рабочая группа по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ЕОК. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. *ESC 2013. Российский кардиологический журнал*. 2014;4 (108):5–63.
10. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul;32 (7):855–97.
11. Mangiacavalli M, Gasparini M, Faletta F et al. Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006 Feb;151 (2):477.e1–477.e6.
12. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352 (15):1539–49.
13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346 (24):1845–53.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350 (21):2140–50.
15. Burri H, Sunthorn H, Somsen A et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace*. 2008 Mar;10 (3):374–8.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346 (24):1845–53.
17. Bax JJ, Ansalone G, Breithart OA et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44 (1):1–9.
18. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30 (20):2470–7.
19. Yu CM, Fung LW, Zhang Q et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004 Jul 6;110 (1):66–73.
20. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94 (6):817–20.
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45 (1):65–9.
22. Lecoq G, Leclercq C, Leray E et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26 (11):1094–100.
23. Molhoek SG, Van Erven L, Bootsma M et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Mar;27 (3):308–13.
24. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *SOLVD Investigators. Circulation*. 1992 Aug;86 (2):431–8.
25. Kitaizumi K, Yukiiri K, Masugata H et al. Positron emission tomographic demonstration of myocardial oxidative metabolism in a case of left ventricular restoration after cardiac resynchronization therapy. *Circ J*. 2008 Nov;72 (11):1900–3.
26. Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;9 (113):61–7.
27. Лебедев Д.И., Минин С.М., Кривошапов С.Н. Прогностическая оценка эффективности бивентрикулярной стимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14 (2):82–8.
28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117 (20):2608–16.
29. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm*. 2012 Aug;9 (8 Suppl): S3-S13.
30. Bernard A, Donal E, Leclercq C et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011 May 5;148 (3):289–94.
31. Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. Диагностическое значение постурального теста при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2012;68:45–9.
32. Santamore WP, Lynch PR, Heckman JL et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure. *J Appl Physiol*. 1976 Dec;41 (6):925–30.
33. Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. и др. Сохранность систолической функции правого желудочка – важный предиктор ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Фундаментальные исследования*. 2013;12–2:214–7.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 26/11/2014