

# КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК «МОСТ» К ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Шумаков Д.В., Слободяник В.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом для лечения терминальных форм сердечной недостаточности. Тем не менее во всем мире нехватка доноров и послеоперационные осложнения приводят к поиску альтернативных терапевтических стратегий. Сердечная ресинхронизирующая терапия обсуждается в качестве альтернативы ТС. Кроме того, в настоящее время не ясно, можно ли предотвратить СРТ ТС в долгосрочной перспективе. Таким образом, мы стремились оценить долгосрочные клинические результаты в большой группе кандидатов на ТС, которые получили СРТ-системы в ФНЦ трансплантологии в последние годы. Всего прооперировано 70 пациентов, из них 5 пациентам в связи с ухудшением состояния была выполнена трансплантация сердца. Полученный опыт показывает, что у пациентов с диссинхронией левого желудочка, которые находятся в листе ожидания трансплантации сердца, применение метода СРТ может предотвратить или отсрочить необходимость в трансплантации сердца или стать связующим звеном – как «мост» к трансплантации.

*Ключевые слова:* ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца

# CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE AS «BRIDGE» TO CARDIAC TRANSPLANTATION

Shumakov D.V., Slobodyanik V.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Cardiac transplantation (CTX) remains the gold standard for treatment of terminal forms of heart failure. Nevertheless, all over the world shortage of donors and postoperative complications leads to search of alternative therapeutic strategy. Cardiac resynchronization therapy is discussed alternative CTX. Besides, now it is not clear, whether it is possible to prevent CRT CTX in long-term prospect. Thus, we aspired to estimate long-term clinical results in the big group of candidates to CTX which have received CRT-systems in Institute of Transplantation last years. In total 70 patients are operated, from them 5 patients in connection with condition deterioration heart transplantation has been executed. The received experience shows that at patients with left ventricular dissynchronicity, which are in a waiting list to heart transplantation, application of method CRT may to prevent or delay necessity for heart transplantation, or to become a link as «bridge» to transplantation.

*Key words:* cardial resynchron

Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом лечения больных с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. В связи с увеличением времени ожидания смертность в листе ожидания трансплантации остается самой большой проблемой. Кроме

этого, в последние годы количество больных, которые страдают терминальной стадией ХСН, постоянно растет, что является следствием улучшения проводимой медикаментозной терапии и увеличению продолжительности жизни у данной категории больных.

*Статья поступила в редакцию 21.09.09 г.*

**Контакты:** Шумаков Дмитрий Валерьевич, член-кор. РАМН, профессор, зам. директора по научной работе.

**E-mail:** transplant2009@mail.ru

Несмотря на успехи трансплантологии сердца, как в России, так и за рубежом остро стоит вопрос дефицита донорских органов и посттрансплантационных осложнений [2]. В связи с этим крайне актуальным является поиск альтернативных методов лечения ХСН, которые способствовали бы улучшению функционального состояния сердца, уменьшению выраженности симптомов нарушения кровообращения, приводили к снижению уровня госпитализации пациентов и повышению уровня их выживаемости [3]. Стратегия выбора методов лечения при ХСН определяется причиной развития последней (ишемическая, аритмогенная, метаболическая, воспалительная и т. д.) и стадией. Наряду с медикаментозной терапией, исходя из этиологии заболевания, проводятся патогенетически обусловленные методы хирургического лечения, которые направлены на устранение причин ХСН. Основной задачей в выборе тактики лечения является оценка региональных, и в том числе функциональных, нарушений миокарда ЛЖ, которые и определяют тяжесть сердечной недостаточности и прогноз. Медикаментозная терапия, несмотря на свою высокую эффективность в лечении ХСН, не может полностью предотвратить финальный этап развития сердечной недостаточности. Хирургические методы эффективны на ранних этапах ХСН при сохраненных функциональных резервах миокарда [4].

Даже при хорошо управляемой медицинской помощи многие больные с сердечной недостаточностью достигают того этапа, на котором медицинская терапия становится неэффективной для поддержания приемлемого уровня функции сердца.

Кратковременную гемодинамическую стабильность может обеспечить внутриаортальная баллонная контрпульсация и имплантация искусственного левого желудочка. Применяемый метод получил название «механического моста» к трансплантации сердца у пациентов с терминальной стадией ХСН, состояние которых слишком нестабильно для ожидания донорского сердца.

Широкое применение получил разработанный в ФНЦ трансплантологии метод «моста» к трансплантации сердца, основанный на использовании кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности (ФК – IV). Первая имплантация бивентрикулярного электрокардиостимулятора была выполнена в 2003 году пациенту, находившемуся в листе ожидания трансплантации сердца. Начиная с 2003 года отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения было имплантировано 70 бивентрикулярных ЭКС, в том числе 24 с функцией дефибриллятора, пациентам с предшествующими желудочковыми тахикардиями в анамнезе.

Первые имплантации многокамерных систем и полученные результаты позволили выработать концепцию применения сердечной ресинхронизации в качестве альтернативы трансплантации. Но накопленный опыт и проводимые многоцентровые исследования как в России, так и за рубежом внесли другие акценты в проблемы сердечной ресинхронизации. Кроме того, в настоящее время основным нерешенным вопросом является прогнозирование эффективности СРТ в долгосрочной перспективе. Сравнение исследуемых групп, близких по исходному состоянию, выявило большое число пациентов, резистентных к проводимой СРТ. В. Voilson в проведенных работах, направленных на поиск предикторов к СРТ, определил критерии резистентности к СРТ, включая показатель эндотелина-1, BNP, базового повышения давления в легочной артерии и правых отделов сердца. На основании полученных выводов он предложил в качестве моста применять обход левого желудочка [LVAD], если пациент является кандидатом к трансплантации.

Ресинхронизирующая терапия показана пациентам с терминальными стадиями сердечной недостаточности в осуществлении моста к трансплантации и как самостоятельный вид терапии – пациентам, которые имеют противопоказания к ТС (табл. 1). В большинстве случаев эффективность СРТ приводит к улучшению функционального класса, в результате которой пациенты исключаются из листа ожидания. При отсутствии эффективности СРТ сразу после имплантации системы и в течение 6 месяцев должны вноситься в лист ожидания к ТС.

Наш опыт базируется на шестилетнем применении кардиоресинхронизирующей терапии в группах пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации сердца. В 5 случаях, несмотря на временное улучшение функционального класса в течение первых трех месяцев, стало очевидным, что дальнейшее ухудшение функциональных и клинических показателей привело пациентов к трансплантации сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

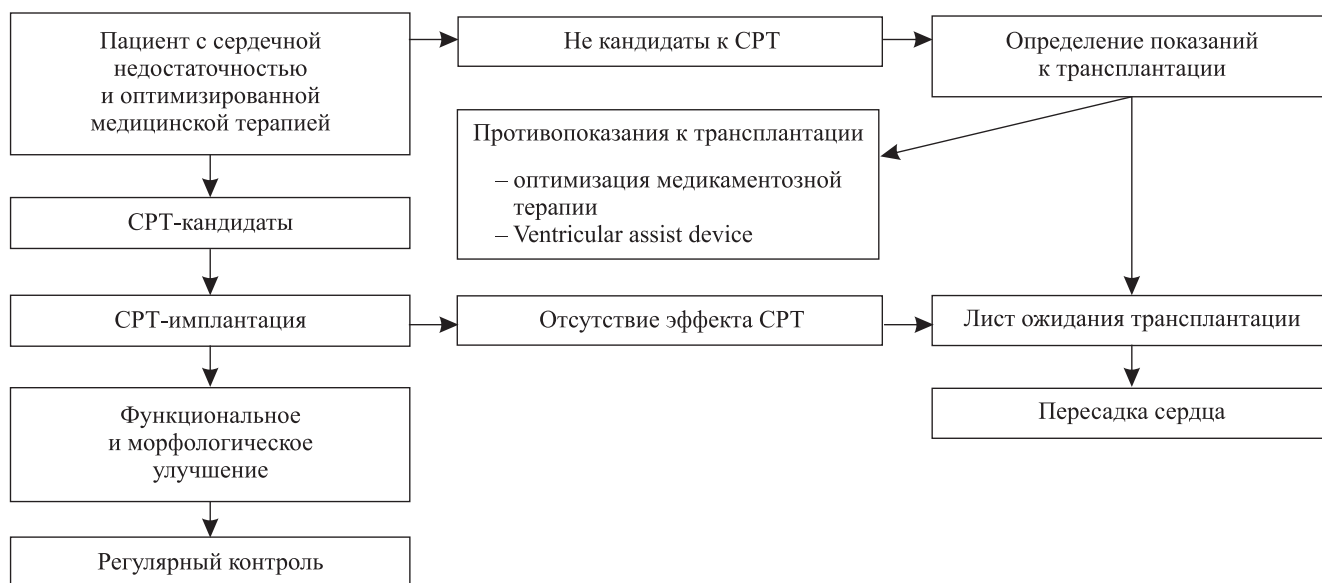
Кардиоресинхронизирующая терапия была применена нами у 70 пациентов. Из них диагноз «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) был у 54 пациентов, «ишемическая кардиомиопатия» (ИКМП) – у 15, «гипертрофическая кардиомиопатия» (ГКМП) – у одного пациента (табл. 2).

Все больные имели IV ФК ХСН по классификации NYHA. Средний возраст составил  $45 \pm 4$  года (табл. 1).

24 пациентам с предшествующими пароксизмами желудочковой тахикардии были имплантированы бивентрикулярные ЭКС с функцией дефибрил-

Таблица 1

**Схема распределения больных с эффективной работой СРТ и направление больных на трансплантацию сердца**



Bert Hansky., Jürgen Vogt. Department of Cardiology, Heart- and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. Accepted for publication September 29, 2008

Таблица 2

**Клиническая характеристика обследуемых пациентов**

	Количество	Процент		Количество	Процент
Мужчины	59	41,3	Расстояние, преодолеваемое за 6 мин, м	291 ± 42	
Женщины	11	7,7	Пункты по миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью», баллы	59 ± 2,2	
Возраст, лет	45 ± 4		Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	114 ± 12,8	
До 30 лет	4	2,8	Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	69 ± 9,1	
От 30 до 50 лет	45	31,5	Частота сердечных сокращений, уд./мин	73 ± 10,3	
Больше 50	21	14,7	Частота применения сердечных гликозидов		78
ИКМП	14	9,8	Частота применения диуретиков		94
ДКМП	54	37,8	Частота применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина		93
Другое	2		Частота применения бета-блокаторов		65
IV ФК ХСН по NYHA	24	100	Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	52,3 ± 7,0	
Длительность QRS, мс	164 ± 11				
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	60	42			
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	4	2,8			
Постоянная форма мерцательной аритмии	14				
Пароксизмальная форма МА	10				
Фракция выброса левого желудочка, %	21,8 ± 6,3				
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	86 ± 2,4				
Степень митральной регургитации	2,9 ± 0,4				

ляции (InSync III Protect, InSync III Sentry, InSync III Maxima).

У 14 пациентов исходно была постоянная форма мерцательной аритмии (давность от года до трех лет). В 6 случаях пациентам с тахиформой мерцательной аритмии (МА), рефрактерной к антиаритмической терапии, была проведена одномоментная РЧА АВ-соединения и имплантация бивентрикулярного ЭКС. У 8 пациентов с нормоформой МА восстановление синусового ритма произошло через 4 и 6 месяцев после начала СРТ. Во всех случаях, в том числе и пациентам с мерцательной аритмией, имплантировались три электрода для кардиостимуляции. Трём пациентам с ИКМП через один месяц после имплантации СРТ была произведена интракоронарная трансплантация аутологических стволовых клеток.

Все пациенты отбирались по общепринятым критериям рекомендованные (ACC/AHA/NASPE, 2005) [5].

Выбором места стимуляции желудочков служили исходные данные эхокардиографии сердца и радиоизотопной вентрикулографии. При выборе места стимуляции предпочтение отдается данным, полученным методом радиоизотопной вентрикулографии.

Дислокации левожелудочкового электрода, повышения порога стимуляции не отмечено ни в одном случае. ЭхоКГ с тканевой доплерографией миокарда выполнялась с помощью ЭхоКГ-комплекса Power Vision-380A фирмы Toshiba (Япония) со специальной программой обработки изображений (EchoPAC). Помимо традиционных ЭхоКГ-показателей рассчитывалась межжелудочковая механическая задержка (МЖМЗ) как разница между аортальным и легочным пресистолическими интервалами. Оценивали индекс внутривентрикулярной асинхронности (ИВЖА), который рассчитывали как стандартное отклонение по 12 сегментам ЛЖ (6 базальных и 6 средних) величины разницы интервалов от зубца Q до пиков систолической скорости движения миокарда по данным тканевой доплерографии миокарда.

Для количественной общей и региональной кинетики миокарда левого желудочка применялся метод трехмерной реконструкции левого желудочка. Обработка изображения ЛЖ, разбитого на 24 региона, проводилась на цифровом комплексе DICOR.

Широкое применение для оценки региональной сократимости получил метод магнитно-резонансной томографии и спиральной томографии.

Необходимо отметить, что сочетание указанных методов исследования в оценке общей и региональной сократимости миокарда ЛЖ увеличивает прогностическую значимость диагностики внутри- и межжелудочковой асинхронии.

Для оценки выраженности сердечной недостаточности и эффективности ее коррекции использовали биохимические маркеры сердечной недостаточности: мозговой натрийуретический пептид (BNP) и предшественник мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP). Pro-BNP до применения СРТ достигал 400–2000 пг/мл и более.

Клиническое состояние пациентов оценивалось по шкале ШОКС (Мареев, 2000). Для оценки качества жизни использовали миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью». Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Основными показателями эффективности в послеоперационном периоде служили три конечные точки (функциональный класс сердечной недостаточности NYHA, показатель качества жизни) и несколько вторичных конечных точек (максимальное потребление кислорода, длительность нагрузки на тредмилле, фракция выброса и конечно-диастолический размер левого желудочка, степень выраженности митральной регургитации, длительность интервала QRS и комплексная клиническая реакция с применением ранее описанных категорий – улучшение, ухудшение или без изменения). Кроме того, в нашей работе проводился анализ смертности и случаев декомпенсации сердечной деятельности, а также количества дней, проведенных в стационаре (как элемент оценки использования ресурсов здравоохранения).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов клиническое улучшение отмечалось уже на вторые-третьи сутки после имплантации и стойко сохранялось в течение всего срока послеоперационного наблюдения. Основными показателями эффективности служили три конечные точки (функциональный класс сердечной недостаточности NYHA, показатель качества жизни и дистанция, преодолеваемая за 6 минут) и несколько вторичных конечных точек (максимальное потребление кислорода, длительность нагрузки на тредмилле, фракция выброса, конечно-диастолический размер левого желудочка, степень выраженности митральной регургитации, длительность интервала QRS и комплексная клиническая реакция). Восстановление синусового ритма у пациентов с МА свидетельствовало об эффективности СРТ и нормализации гемодинамических показателей. Мы придерживаемся мнения, что проведение РЧА АВ-узла необходимо, только если ритм сердца не может контролироваться с помощью других средств. Таким образом, абляция АВ-узла должна проводиться в качестве крайнего варианта.

Программирование бивентрикулярного ЭКС с подбором оптимальной АВ и межжелудочковой задержки проводилось с помощью ультразвукового исследования сердца через 24 часа после операции и в последующем через 1, 3, 6, 12 месяцев. Необходимость коррекции установленных параметров ЭКС связана с улучшением показателей гемодинамики и качества жизни пациентов. При обследовании в послеоперационном периоде у большинства больных снизилась концентрация рго-BNP в плазме крови до 400 пг/мл. Нашими результатами мы смогли продемонстрировать, что процесс ремоделирования левого желудочка значительно выше в группе с ДКМП, чем с ИБС, где обратная гипертрофия левого желудочка была невозможна из-за предшествующих рубцовых изменений миокарда. Тем не менее в долгосрочной перспективе функциональные изменения улучшились в такой же степени, а клинические результаты были сопоставимы между пациентами с ДКМП и ИКМП.

***Оценка эффективности по основным конечным точкам***

У всех пациентов с кардиоресинхронизацией отмечено увеличение дистанции, преодолеваемой за 6 минут, повышение показателя качества жизни и снижение функционального класса сердечной недостаточности NYHA. Степень изменения трех основных конечных точек не зависела от применения бета-блокаторов, причины сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая), формы комплекса QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и исходной длительности интервала QRS (анализировали как непрерывную переменную,  $p > 0,10$  для всех взаимодействий).

***Оценка эффективности по вторичным конечным точкам***

У всех пациентов отмечено улучшение по двум показателям толерантности к физической нагрузке: максимальному потреблению кислорода и общему времени нагрузки. Выявлено увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение показателей конечно-диастолического размера, площади потока митральной регургитации и длительности интервала QRS (для всех показателей  $p < 0,001$  при сравнении с исходными данными).

***Анализ смертности и случаев декомпенсации сердечной недостаточности***

Из всей наблюдаемой группы с СРТ погибли 7 пациентов. В шести случаях смерть наступила не по кардиологическим причинам. Например, в одном случае – от тромбоэмболии легочной артерии на 4-й месяц после операции, во втором случае – от онкологического заболевания через год после нача-

ла СРТ. Лишь у одного пациента смерть наступила от прогрессирующей сердечной недостаточности. Причиной смерти являлась фибрилляция желудочков.

Пятерым пациентам в отсроченном периоде в связи с нарастанием сердечной недостаточности была выполнена трансплантация сердца. Период наблюдения составил от 1 до 3 лет. При анализе исходного состояния пациенты имели блокаду ЛНПГ, фракция выброса левого желудочка – 18–21%, правого желудочка, по данным радиоизотопной вентрикулографии, – 24–35%. Все пациенты имели IV функциональный класс по NYHA, исходный диагноз ДКМП. Время имплантации кардиоресинхронизирующего устройства составило от одного до трех часов, всем были имплантированы три электрода. Левожелудочковый электрод размещался в двух случаях в задне-боковой вене, в трех случаях – в боковой вене сердца. Программирование межжелудочковой задержки проводилось под контролем ЭхоКГ по принятому в нашей клинике методу. Во всех случаях было отмечено клиническое улучшение состояния больных, которое сопровождалось увеличением дистанции при 6-минутной пробе, отменой мочегонных препаратов. При этом инструментальные методы не подтвердили изменения функциональных параметров сердца, как на ранних сроках после операции, так и через шесть месяцев после начала СРТ. При ухудшении состояния пациентам понадобилась повторная госпитализация. При повторном обследовании, включая радионуклеидные методы исследований, были выявлены поля кардиосклероза, которые, в свою очередь, препятствовали полноценному эффекту кардиоресинхронизирующей терапии. Кроме этого, были выявлены глобальные зоны нарушения перфузии, что подтверждает наличие больших зон нежизнеспособного миокарда. В настоящее время в ФНЦТиЮ проводится ретроспективный анализ применения КРТ, цель которого – дополнить существующие рекомендации показаниями к эффективной СРТ в терапии терминальной стадии сердечной недостаточности.

Поскольку СРТ остается клинически и экономически эффективным методом лечения, были предприняты усилия для снижения числа больных, резистивных к терапии. Однако отношение к популярным ныне методам изображения асинхронии неоднозначно. Аргументы, связанные с доступными сегодня методическими указаниями, колеблются от теоретических взглядов на механизм СРТ к практическим ограничениям методов, визуализирующих асинхронию. Так, Prinzen and Auricchio считают, что проблема больных, резистивных к СРТ, скорее комплексная [6].

Существуют проблемы в определении, характеристике резистивности (объемная, функциональ-

ная или ответ на физическую нагрузку), причина резистивности к СРТ, вероятно, многофакторная. Некоторые больные могут быть слишком больны, чтобы продемонстрировать значительное улучшение. Сегодня мы не знаем, какие факторы прогнозируют эффективность СРТ, не знаем и относительное значение каждого из них. Поэтому группа больных, не реагирующих на ресинхронизирующую терапию, остается неизвестной. Часто наличие механической асинхронии рассматривают как решающий фактор положительного ответа на СРТ [7–9]. Мнимый недостаток ответной реакции на СРТ в отсутствие механической асинхронии вместе с доказательствами того, что механическая асинхрония может присутствовать даже тогда, когда продолжительность комплекса QRS находится в пределах нормы, позволяет надеяться на интенсификацию поиска скрытых связей между механической асинхронией и продолжительностью QRS.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные продемонстрировали гемодинамическое и симптоматическое улучшение состояния пациентов после применения кардиоресинхронизации, что согласуется с результатами мировых исследований и позволяет нам расценивать СРТ как «мост» к трансплантации сердца. При выявлении пациентов, не отвечающих на СРТ, необходимо рассматривать применение других видов моста, не дожидаясь клинических проявлений. Предикторами могут служить показатели эндотелина-1, высокие показатели рго-BNP, выявление больших зон нежизнеспособного миокарда вследствие кардиосклероза путем выполнения радиоизотопных методов исследования. Наш опыт показывает, что у пациентов с диссинхронией левого желудочка, которые на-

ходятся в листе ожидания трансплантации сердца, применение метода СРТ может предотвратить или отсрочить необходимость в трансплантации сердца или стать связующим звеном, как «мост» к трансплантации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трансплантология: Рук. для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. 2006.
2. Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2007.
3. Hunt S.A., 1993; Hunt S.A., Baker D.A. et al. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. 2001.
4. Слободяник В.В., Лукава М.Г., Саумгареев Р.Ш., Шумаков Д.В. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. № 2. С. 3–7.
5. Cardiac Resynchronization Therapy: Long-Term Alternative to Cardiac Transplantation. September 29, 2008.
6. Prinzen W., Auricchio A. Echocardiography Is Not Useful Before Cardiac Resynchronization Therapy if QRS Duration Is Available // Circ Cardiovasc Imaging 2008. № 1. P. 70–78.
7. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony // J Am Coll Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 1615–1622.
8. Bax J.J., Ansalone G., Breithardt O.A. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal // J Am Coll Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 1–9.
9. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 978–983.