

## ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - ВОЗМОЖНО ЛИ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТА?

*Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, Российская академия медицинских наук, Москва, Россия*

*Рассматриваются результаты исследований, посвященных оценке влияния медикаментозной терапии, имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизирующей терапии на смертность больных с застойной сердечной недостаточностью.*

**Ключевые слова:** застойная сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, антиаритмическая терапия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, электрокардиостимуляция, ресинхронизирующая терапия

*The data are considered of studies of effects of medical treatment, implantation of cardioverters-defibrillators, and resynchronizing therapy on the survival of patients with congestive heart failure.*

**Key words:** congestive heart failure, ejection fraction, left ventricle, antiarrhythmic treatment, implantable cardioverter-defibrillator, cardiac pacing, resynchronizing treatment.

Внезапная смерть играет лидирующую роль среди всех причин смерти, обусловленной сердечными заболеваниями у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (СН). Застойная СН - это больше, чем нарушение физиологии одного органа - это комплекс причин и множество клинических проявлений. В механизме развития данной патологии лежат взаимодействия между сократительными белками миокарда и увеличивающимся кальциевым циклом, что ведет к изменению биохимического состава клеток, а это, в свою очередь, изменяет нормальную физиологию органа. Увеличивающийся клеточный цикл и пролиферативные сигналы приводят к смерти дифференцированного кардиомиоцита, и он не может быть восстановлен. Доказано, что главную роль играют сигналы к пролиферации и стимуляции роста клеток. Конечные изменения в экспрессии гена модифицируют архитектуру клеток и их взаимное расположение между собой. Это компенсаторный эффект, но он является негативным и влияет на прогноз течения СН.

Архитектурные изменения сердца являются одной из основных причин клиники СН [13]. Как только эти изменения становятся клинически значимыми для пациента, 5-летняя выживаемость падает до 50% и менее. Аритмии, которые являются причиной половины летальных исходов пациентов с застойной СН, развиваются из-за увеличения полостей и фиброза, который удлинит и дезорганизует прохождение волны деполяризации. На рис. 1 представлена зависимость частоты возникновения жизнеугрожающих аритмий от ширины комплекса QRS. Другими причинами аритмий являются: аккумуляция кальция в триггерных зонах, снижение потенциала покоя, которое происходит во время блокирования натриевого насоса для накопления энергии, ацидоза и выведения внутриклеточного кальция [1].

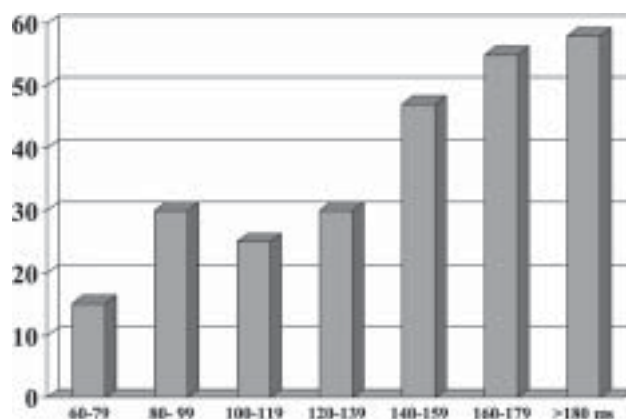
Множеством исследований было показано статистически достоверное увеличение выживаемости пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) по сравнению с пациентами, принимающими только медикаментозную терапию, однако это

касается пациентов с ЗСН ишемического генеза и желудочковой тахикардией в анамнезе [6]. Для определения факторов риска и выбора метода лечения для пациентов без анамнеза жизнеугрожающих желудочковых аритмий с выраженной застойной СН или с СН неишемического генеза были проведены мультицентровые исследования такие, как: SCD-HeFT, GESICA, CHF-STAT, COMPANION, PAT-CHF, MADIT, MADIT II, MIRACLE, MUSTIC, MUSTT, InSync, Ventac CHF и другие. Данные исследования должны были ответить на вопрос: какое лечение (оптимизированная медикаментозная терапия, оптимизированная медикаментозная терапия плюс ресинхронизирующая терапия сердца (РТС) или оптимизированная медикаментозная терапия плюс ИКД с функцией РТС) является методом выбора для пациентов с застойной СН любого генеза и блокадами ветвей пучка Гиса.

### ИССЛЕДОВАНИЯ

#### MADIT II [10]

Исследовано и рандомизировано 1232 пациента с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе более 4 недель и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 30% для терапии препаратами или препараты +



**Рис. 1. Зависимость риска внезапной смерти от ширины комплекса QRS (Shatin с соавт).**

ИКД. В исследовании пациентам с ишемической кардиомиопатией (КМП) были установлены ИКД с целью первичной профилактики. Обе группы пациентов в данном исследовании получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы и диуретики. Наблюдение проводилось в течение 20 месяцев. За это время в группе ИКД общая смертность составила 14,2%, в группе лечения препаратами - 19,8%.

#### **MUSTT**

Исследованы и рандомизированы пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), ФВ ЛЖ менее 40% и спонтанной неустойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ) на терапию препаратами (153) или препараты + ИКД (161). Обе группы пациентов в данном исследовании получали ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и диуретики. Наблюдение проводилось в течение 5 лет. За это время в группе ИКД общая смертность составила 24%, в группе лечения препаратами - 55%.

#### **GESICA [11]**

Рандомизированное исследование малых доз амиодарона при застойной СН проспективно показало эффективность данной терапии для снижения 2-летней смертности пациентов. Рандомизировано 516 пациентов с СН II-IV функциональных классов по NYHA с ФВ ЛЖ менее 35%. Первично оценивались исходы пациентов с неишемической КМП и неустойчивой ЖТ. Терапия амиодароном по сравнению со стандартной терапией показала снижение общей смертности на 28% и внезапной смертности на 27%.

#### **AVID [15]**

В исследование AVID вошло 1016 человек, перенесших внезапную смерть, связанную с ЖТ или фибрилляцией желудочков (ФЖ), и симптоматическими ЖТ. Кроме амиодарона у 10% больных использовался соталол. Период наблюдения составил 3 года. При оценке результатов смертность в группе больных, получавших антиаритмические препараты, составила 35,9%, в то время как у пациентов с ИКД - 24,6%.

#### **CHF-STAT [12]**

674 пациента с симптомами застойной СН, увеличением полостей сердца, 10 и более желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) в час, ФВ ЛЖ менее 40 % были рандомизированы на две группы: прием амиодарона и плацебо. Первичным результатом оценивалась смертность. Достоверного различия между двумя группами по общей смертности и внезапной смертности не выявлено. Однако, у 196 пациентов с неишемической КМП была выявлена тенденция к снижению общей смертности в группе, кто принимал амиодарон ( $P=0.07$ ). К тому же, внутри группы не было различия в смертности между пациентами, чья ЖЭ была устранена амиодароном в течение 2 недель, и пациентами, чья ЖЭ продолжалась.

#### **SCD-HeFT**

Мультицентровое рандомизированное исследование SCD-HeFT [1] было проведено в США с целью оценки выживаемости большой популяции пациентов со слабо или умеренно выраженной застойной СН. Сравнивались три группы пациентов, получающих плацебо или антиаритмическую терапию амиодароном, и пациенты с однокамерными ИКД. Исследование было проведено в сроки от 16.09.1997 до 31.10.2003. Общее количество

пациентов было 2521, среди них рандомизированно получали плацебо 847 пациентов, амиодарон 845, и 829 пациентам были имплантированы однокамерные ИКД. Использовались следующие критерии включения: минимальный возраст 18 лет; функциональный класс по NYHA II или III, ФВЛЖ менее 35%; хроническая стабильная застойная СН ишемического или неишемического генеза.

До рандомизации всем пациентам были проведены следующие клинические исследования: электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, 6-минутный тест ходьбы, 24-часовое ЭКГ мониторирование по Холтеру, исследование функции печени и щитовидной железы, рентгенография грудной клетки. Всей популяции пациентов при необходимости назначались бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, альдостерон, аспирин и статины.

Плацебо и амиодарон назначались двойным слепым методом, амиодарон в дозе от 200 до 400 мг в сутки в зависимости от веса после 4-недельной насыщающей терапии (800 мг - 1 неделя, 400 мг - 3 недели). Всем пациентам с ИКД выставлялась одинаковая программа: зона детекции ЖТ и ФЖ - 187 уд/мин и более с шоковой терапией без антиаритмической стимуляции; антибрадикардическая стимуляция в режиме VVI с частотой 34 имп/мин для минимизации возможной желудочковой стимуляции. Первичным критерием исключения являлась смерть от любой причины.

В ходе исследования 458 (27%) пациентов прекратили прием плацебо (189 из 847, 22%) или амиодарона (269 из 845, 32%) по разным причинам. Осложнениями, выявленными в группе пациентов, принимающих амиодарон, по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо, были тремор (4%;  $P=0,02$ ) и гипотиреоз (6%,  $P<0,001$ ). Среди 829 пациентов с ИКД 113 (14 %) периодически получали амиодарон без рандомизации. 17 (2%) пациентов отказались от имплантации ИКД в начале исследования, а у 1 пациента (менее 1%) имплантация аппарата прошла безуспешно. 32 (4 %) пациентам ИКД были эксплантированы в ходе исследования. Клинически значимые осложнения, требующие хирургической коррекции, госпитализации или назначения дополнительной медикаментозной терапии, наблюдались у 5% пациентов с ИКД к моменту имплантации и у 9% в отдаленном периоде в течение исследования. 188 (11%) пациентам, из группы пациентов принимающих медикаментозную терапию, были имплантированы дефибрилляторы в ходе исследования. Среднее время наблюдения за этими пациентами от рандомизации до имплантации составила 26,7 месяцев.

Средний возраст пациентов составил 60,1 лет; функциональный класс по NYHA: II - 70%, III - 30%, ФВ ЛЖ- ср. 25 %; причина ЗСН: ишемическая - 52%, неишемическая - 48%. Среднее время наблюдения для всех выживших пациентов составило 45,5 месяцев, минимум 2 года, максимальное время наблюдения 72,6 месяцев. Жизненный статус всех пациентов был известен до конца исследования.

259 (31%) пациентов из 829 в группе ИКД получили разряд вне зависимости от причины срабатывания. 117 из них (68%) шоковую терапию получили по поводу быстрой ЖТ или ФЖ. В течение пятилетнего

наблюдения среднее количество шоковых разрядов в год составило 7,5%, только для мотивированных шоков (т.е. по поводу быстрой ЖТ или ФЖ) составило 5,1%. Погибло всего 666 пациентов: 244 (29%) в группе плацебо, 240 (28%) в группе амиодарона и 182 (22%) в группе ИКД. Таким образом, разница в выживаемости пациентов в группе амиодарона по сравнению с группой плацебо оказалась минимальной и статистически недостоверной ( $P=0,53$ ) в отличие от группы ИКД, в которой выживаемость пациентов по сравнению с группой плацебо статистически достоверно ( $P=0,007$ ) улучшилась на 23% по Kaplan-Meier (рис. 2, 3) и на 7,2% в абсолютных цифрах за 5 лет наблюдения.

### COMPANION

В исследовании COMPANION принимали участие 128 центров США. Исследование проводилось в 2002-2004 гг. на 1520 пациентах. Критериями включения являлись: функциональный класс СН по NYHA - III или IV при КМП ишемического или неишемического генеза; ФВ ЛЖ <35%; длительность QRS >120 мс и PR интервал >150 мс на ЭКГ; синусовый ритм; отсутствие

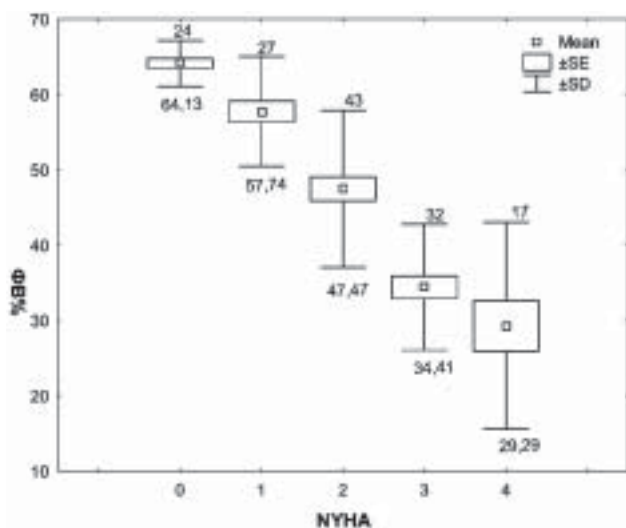


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от ФВЛЖ и функционального класса по NYHA, вверху указано количество пациентов, внизу среднее значение ФВЛЖ в группе.

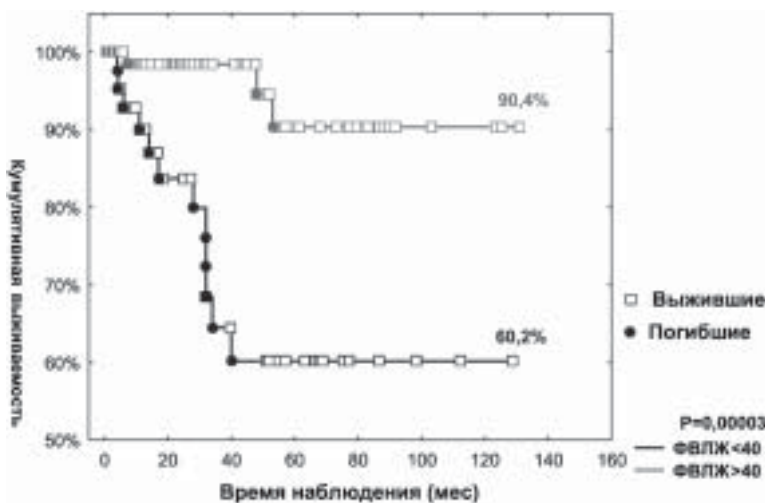


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ИКД. Указан показатель по Каплан-Мейеру и в % от всей группы пациентов.

клинических показаний для имплантации обычного пейсмекера или ИКД; госпитализация по поводу СН в сроки до 12 месяцев до включения в исследование [2]. Подходящие по критериям пациенты были рандомизированы разделены на три группы: оптимизированная медикаментозная терапия, оптимизированная медикаментозная терапия плюс РТС или оптимизированная медикаментозная терапия плюс ИКД с функцией РТС по пропорции 1:2:2 соответственно. Для проведения медикаментозной терапии во всех группах использовались диуретики (по потребности), ингибиторы АПФ (за исключением случаев их непереносимости), бета-блокаторы (за исключением случаев их непереносимости или если не были показаны), спиронолактон (за исключением случаев его непереносимости). Также по усмотрению лечащего врача могли назначаться дигоксин и другие препараты, используемые ранее для лечения СН. Для проведения бивентрикулярной стимуляции в обоих типах аппаратов использовался режим VDD с базовым ритмом ниже минимальной спонтанной предсердной активности с целью поддержания собственного ритма сердца во время отдыха пациента.

Первичным критерием исключения являлась смерть от любой причины или госпитализация вне зависимости от причины (за исключением госпитализации по поводу хирургических осложнений). Незапланированное внутривенное введение инотропных или вазоактивных препаратов в течение более 4 часов в экстренных ситуациях также считалось первичным критерием исключения. Вторичным критерием исключения являлась смерть от любой причины. Также были проанализированы смерть или госпитализация по поводу кардиоваскулярных причин и СН. Данные события были подсчитаны вне протокола. До начала исследования средние клинические показатели всех групп были практически одинаковыми.

В группе РТС имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) была выполнена успешно в 87% случаев (539 из 617) и в 91% случаев в группе ИКД с функцией РТС (541 из 595). Средняя длительность операции составила 164 минуты при имплантации ЭКС и 176 минут при имплантации ИКД. 5 пациентов (0,8%) погибло во время имплантации ЭКС и 3 пациента (0,5%) во время имплантации ИКД. Средняя длительность наблюдения составила 11,9 месяцев до достижения первичного критерия исключения в группе медикаментозной терапии, 16,2 месяцев в группе ЭКС и 15,7 месяцев в группе ИКД.

Всего 1020 пациентов были исключены по первичным критериям. Годовой процент исключения по первичным критериям в группе медикаментозной терапии составил 68%, 56% в группе ЭКС и 56% в группе ИКД. Таким образом, в обеих группах РТС наблюдалось уменьшение степени риска исключения по первичным критериям на 20%. В группе медикаментозной терапии погибло 77 пациентов из 308 (25%) в течение всего времени наблюдения. 58 (75%) из них по кардинальным причинам. В группе ЭКС общая

смертность уменьшилась незначительно (коэффициент фактора риска 0,76,  $P=0,06$ ), тогда как в группе ИКД наблюдалась значительное (на 36%) снижение фактора риска (коэффициент фактора риска 0,64;  $P=0,004$ ).

Годовой процент исключения вследствие смертности или госпитализации по кардиоваскулярным причинам или по причине СН в группе медикаментозной терапии составил 60%. По сравнению с фармакологической терапией РТС способствовало уменьшению риска на 25% (коэффициент фактора риска 0,75;  $P=0,002$ ), тогда как РТС в сочетании с ИКД уменьшила риск на 28% (коэффициент фактора риска 0,72,  $P<0,001$ ). Годовой процент исключения по причине только СН в группе медикаментозной терапии составил 45%. По сравнению с фармакологической терапией в группе ЭКС риск уменьшился на 34% (коэффициент фактора риска 0,66;  $P=0,002$ ), тогда как в группе ИКД на 40% (коэффициент фактора риска 0,60,  $P<0,001$ ).

Наиболее интересны результаты сравнения подгрупп с застойной СН ишемического и неишемического генеза. Среди пациентов с СН неишемического генеза в группе ИКД отмечалось значительное снижение общей смертности по сравнению с группой медикаментозной терапии (коэффициент фактора риска 0,50,  $P=0,015$ ). Однако в подгруппе с СН ишемического генеза в группе ИКД не отмечалось статистически достоверное снижение общей смертности по сравнению с группой медикаментозной терапии (коэффициент фактора риска 0,73,  $P=0,082$ ).

Обратная тенденция наблюдалась в группе пациентов с ЭКС. В подгруппе СН неишемического генеза общая смертность снизилась на 9% по сравнению с группой медикаментозной терапии ( $P=0,70$ ), а в подгруппе СН ишемического генеза на 28% ( $P=0,058$ ). По этому в подгруппах застойной СН ишемического и неишемического генеза не было получено статистически достоверной разницы между методами лечения. Также следует отметить, что функциональный класс по NYHA, результаты 6-минутного теста ходьбы и качество жизни значительно улучшались в обеих группах РТС по сравнению с группой медикаментозной терапии через три и шесть месяцев наблюдения.

В группе фармакологической терапии 61%, в группе ЭКС 66% ( $P=0,15$ ) и в группе ИКД 69% ( $P=0,03$ ) пациентов имели клинически значимые осложнения вне зависимости от причины возникновения. Таким образом, не было выявлено статистически достоверной разницы между группами в зависимости от возникших осложнений вне зависимости от причины ( $P=0,42$ ). Клинически значимые осложнения, связанные с процедурой имплантации отмечались в 10% случаев в группе ЭКС и 8% в группе ИКД. Эти осложнения включали диссекцию коронарных вен (0,3% в группе ЭКС и 0,5% в группе ИКД), перфорация коронарных вен (1,1% и 0,8% соответственно) и тампонаду коронарных вен (0,5% и 0,3% соответственно).

Результаты данного исследования показали, что использование бивентрикулярной стимуляции для ресинхронизации желудочковых сокращений может значительно улучшить клинические результаты у пациен-

тов с расширенным QRS комплексом и выраженной СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Первичный критерий исключения исследования COMPANION (смерть от любой причины или госпитализация вне зависимости от причины) был уменьшен на 20% в обеих группах РТС в сочетании с оптимизированной медикаментозной терапией по сравнению с группой пациентов, которым проводилась только оптимизированная медикаментозная терапия. В указанных группах смерть или госпитализация по причине ЗСН уменьшилась даже больше, что связано с благоприятным влиянием бивентрикулярной стимуляции на гемодинамику пациентов [7]. Дополнением РТС функцией дефибрилляции не уменьшилась общая смертность или общая госпитализация, в основном, за счет количества госпитализаций, однако коэффициент фактора риска смертности значительно сократился (36%) в группе ИКД по сравнению с группой медикаментозной терапии ( $P=0,003$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИКД совместно с оптимизированной медикаментозной терапией значительно и статистически достоверно улучшают выживаемость пациентов по сравнению с изолированной оптимизированной медикаментозной терапией у пациентов с клинически значимой застойной СН. Однако в исследовании SCD-HeFT общая выживаемость практически не улучшается по сравнению с плацебо в подгруппе III функционального класса по NYHA в отличие от подгруппы II функционального класса по NYHA, тогда как в исследовании COMPANION нет статистически достоверной разницы в общей выживаемости в этих подгруппах. Данный факт можно объяснить улучшением гемодинамики и, соответственно, общего состояния больного и качества жизни при использовании бивентрикулярной стимуляции в отличие от пассивного применения ИКД только для предотвращения внезапной сердечной смерти путем нанесения разряда во время возникновения приступов ЖТ и ФЖ. Следует отметить, что результаты исследования SCD-HeFT также расходятся с результатами исследований MADIT II [6], AVID [9] и DEFINITE [5], которые показали, что чем хуже ФВ ЛЖ, тем более выражен эффект использования ИКД. Таким образом, нельзя исключить ИКД терапию у больных с высоким функциональным классом СН.

Согласно исследованию COMPANION при добавлении ИКД к РТС хотя и не уменьшается частота общей госпитализации совместно с общей смертностью по сравнению с группой пациентов только с РСТ (ЭКС), но при сравнении отдельно общей смертности в этих группах ИКД имеет очевидное преимущество. У пациентов с застойной СН при использовании имплантируемых устройств общее количество осложнений незначительно или практически не превышает таковых при использовании только медикаментозной терапии. Проведенные исследования выявили снижение показателя смертности в группах пациентов с ИКД от 5,0 до 50% по сравнению с группами пациентов получающих антиаритмические препараты [14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCDHeFT). In: Woosley RL, Singh SN, eds. Arrhythmia treatment and therapy: evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker, 2000:323-42.
2. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for intraventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Card Fail* 2000;6:276-85.
3. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82. [Erratum, *Lancet* 1997;349:1776.]
4. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74. [Errata, *Lancet* 1997;349:1180, 1776.]
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.
7. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9. [Erratum, *Circulation* 2001;103:476.]
8. Singh SN, Fletcher RD, Gross Fisher S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
9. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-84.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al; the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877.
11. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al: Randomised trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344:493.
12. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al: the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *New Engl J Med* 1995;333:77.
13. Katz AM: *Physiology of the Heart*. Third edition 2000; 658-688.
14. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Неминуший Н.М., Ефимов И.Р. Имплантируемые кардиовертеры - дефибрилляторы. - М., 2005.
15. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии. - М., 2002.