

С.И. Ступаков

Проблема отсутствия ответа на кардиоресинхронизационную терапию при хронической сердечной недостаточности

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. акад. А.Н. Бакулева» РАМН, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, sergej-stupakov@yandex.ru

УДК 616.1
ВАК 14.01.05

Поступила в редакцию
14 августа 2012 г.

© С.И. Ступаков, 2012

Несмотря на то что кардиоресинхронизационная терапия (CRT) помогает большому количеству пациентов, существует категория больных, у которых CRT не оказывает должного клинического эффекта. Один из способов увеличения количества респондеров – поиск оптимального места имплантации электрода для стимуляции левого желудочка. В большинстве исследований оптимальным местом для стимуляции левого желудочка названа боковая и заднебоковая стенка. На сегодняшний день нет единого мнения о клиническом показателе, который мог бы определить идеального респондера или прогнозировать более или менее точную вероятность ответа на CRT. Ключевые слова: кардиоресинхронизационная терапия; респондеры; хроническая сердечная недостаточность.

Кардиоресинхронизационная терапия является высокоэффективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в особенности когда речь идет о тяжелой сердечной недостаточности с выраженной систолической дисфункцией, расширением и ремоделированием камер сердца, резким снижением переносимости физических нагрузок и высоким риском смертности. Классическими показаниями для применения CRT являются: III или IV функциональный класс (ФК) (NYHA), фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, длительность QRS комплекса > 120 мс. При применении CRT ожидается улучшение клинических показателей у такой группы пациентов [1, 10, 12, 13, 41]. Несмотря на то что CRT помогает большому количеству пациентов, существует категория больных, на которых CRT не оказывает должного клинического эффекта.

Закономерно возникает вопрос, что делать с такими пациентами и кого считать ответившими на терапию? Каждый врач, применяющий CRT, зачастую сам оценивает, достаточен ли ответ на нее у его пациентов, исходя из изменений в клиническом статусе пациента. Это мнение во многом обусловлено тем, что существуют различия в течении сердечной недостаточности у разных пациентов. В одном проспективном исследовании оценивали разделение пациентов на респондеров и нереспондеров. Для этого применяли разнообразные критерии: улучше-

ние показателей теста с шестиминутной ходьбой в среднем на 148 ± 199 м и связанное с этим улучшение качества жизни, по данным Канзасского опросника качества жизни (KCCQ), в среднем на $17,1 \pm 17,0$ единиц, и, наоборот, пациенты с ухудшением показателей теста с шестиминутной ходьбой в среднем на 107 ± 300 м и уменьшением количества баллов по шкале KCCQ в среднем на $6,4 \pm 11,0$ [24].

Различные эффекты в клиническом статусе пациентов, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований, свидетельствовали об эффекте плацебо от имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [1, 26]. Результаты большинства рандомизированных исследований, в которых пациенты распределялись для лечения по принципам слепого метода, показали, что от 30 до 50% пациентов с выключенным ЭКС отмечали субъективное улучшение самочувствия после имплантации при прогрессирующей ХСН. Соответственно, простая субъективная оценка симптоматики может приводить к неоправданному завышению доли респондеров. Напротив, в нереспондеры могут попадать пациенты без изменений субъективного статуса, однако с улучшением гемодинамического эффекта [5]. Поэтому клиницисту самому приходится решать, какие факторы более важны для определения респондеров и нереспондеров при применении CRT.

В наиболее обширных и известных исследованиях, посвященных изучению CRT, оценивались изменения в функциональном классе (ФК) по NYHA пациентов и показателей качества жизни, которое оценивалось с помощью соответствующих опросников. Количество пациентов, отвечающих на CRT, варьировало в зависимости от метрических методов оценки симптоматики ХСН, временных периодов оценки симптоматики, исходной популяционной группы, которая включалась в исследование, и критериев оценки для определения респондеров. В некоторых исследованиях использовался метод, при котором пациентам с имплантированными CRT-устройствами клиническая эффективность оценивалась через 6 мес. при включенной и через 6 мес. при выключенной стимуляции. Тем не менее оценка ФК считалась эталоном определения респондеров во всех исследованиях [35].

Если принимать во внимание улучшение функционального статуса для установления респондеров, то тогда 60–80% пациентам CRT, безусловно, помогло. Однако если сравнить этих пациентов с пациентами контрольной группы, то показатели снижения ФК выглядят не столь убедительно [6]. Так, у трети пациентов улучшение функционального статуса было связано со случайной разницей в общем состоянии здоровья или с эффектом плацебо, и только у одной трети пациентов улучшение функционального статуса было обусловлено CRT. Но и это утверждение тоже может быть поставлено под сомнение, так как нельзя определить, чувствовали ли бы себя еще лучше пациенты из группы контроля при применении CRT. В таких случаях истина об улучшении клинической симптоматики находится посередине, но склоняется в сторону применения CRT. Это должно быть подчеркнуто для выработки измерительных критериев выявления респондеров, чтобы с уверенностью оценивать эффективность CRT.

Так как оценка изменения клинической симптоматики – во многом субъективный показатель для выявления респондеров и способствует увеличению доли плацебо, необходимо применение дополнительных факторов, определяющих эффективность ответа на CRT [2, 29]. Максимальное потребление кислорода – один из распространенных и общепринятых объективных методов изменения состояния ХСН, и во многих исследованиях по CRT было показано, что в группах контроля и плацебо показатели $VO_2 \max$ меняются незначительно [3]. Этот факт представляет интерес для получения полной информации о пациенте и в дальнейшем при сравнении данных во время наблюдения.

Во многих исследованиях также используется тест с шестиминутной ходьбой и тредмил-тест. Эти тесты активно начали применять с целью изучения фармакологических эффектов при ХСН, а в дальнейшем и для оценки CRT [33]. Использование этих методов и стандартов для определения респондеров необходимо, хотя до сих пор нет единого преобладающего метода

для определения состоятельности ответа на терапию. Однако увеличение $VO_2 \max$ на $1 \text{ см}^3/(\text{кг} \cdot \text{мин})$ и дистанции теста с шестиминутной ходьбой на 10% коррелировало с увеличением физической активности у пациентов и послужило формированием показателя ответа на терапию. Такие изменения наблюдались у половины пациентов в различных исследованиях, что дало возможность оценить их как респондеров [14, 34].

Еще один важный метод для определения эффективности CRT – это показатели объема и функции ЛЖ. Несмотря на то что, с клинической точки зрения, улучшение самочувствия и переносимости физических нагрузок наиболее важно для пациента, тем не менее размеры и сократительная функция ЛЖ принимают ключевое участие в патофизиологии ХСН и именно от состояния ЛЖ зависят симптоматика и другие клинические показатели пациента, а также течение, прогрессирование и исход ХСН. В особенности имеют значение дилатация и снижение систолической функции. Исследования по оценке эффективности CRT продемонстрировали значительное уменьшение объемов ЛЖ у пациентов с ХСН [37–39].

В некоторых исследованиях респондерами считались пациенты, у которых в ходе применения CRT уменьшался объем ЛЖ [32, 43, 44]. G.V. Bleeker и его коллеги провели последовательную оценку пациентов, которым применялась CRT, по изменению ФК по NYHA и объемов ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) исходно, через 3 и 6 мес. [7]. Эхокардиографический ответ был определен как снижение конечного диастолического объема на 15% и более, это было достигнуто у 56% пациентов. Уменьшение ФК на одну ступень наблюдалось у 70% пациентов, улучшение обоих этих показателей – у 51% пациентов. Противоположность по этим критериям составляла 24%, из них у 19% пациентов наблюдалось улучшение ФК и у 5% улучшение по ЭхоКГ. Порог уменьшения объемов ЛЖ как признак ответа на CRT не был точно установлен, и определение респондеров с помощью этого метода ограничено исследованием в разные временные сроки, а также разными специалистами и на различном эхокардиографическом оборудовании. А ограничения, связанные с уменьшением количества специалистов, выполняющих ЭхоКГ этим пациентам, вызывают уменьшение количества наблюдений, следовательно, мешают анализу, так как современные рандомизированные исследования являются многоцентровыми. Поэтому результаты таких исследований необходимо подвергать более жесткой статистической обработке, чем результаты небольших одноцентровых исследований. Вариативность измерений объемов ЛЖ находится в пределах 10% в зависимости от количества специалистов и разновидности аппаратуры по ЭхоКГ [21].

В одних исследованиях определяли порог респонса по уменьшению объемов ЛЖ, в других – ответом на терапию считалось любое уменьшение объемов ЛЖ. При таком подходе может завышаться процент респонде-

ров, так как с учетом факторов погрешности измерений могут появляться ложные данные об уменьшении объемов ЛЖ. С другой стороны, если завышать критерии ответа на терапию, то в результате будет казаться, что очень немногие пациенты отвечают на CRT.

Даже с верой в объективность метода результаты относительно ответа на терапию могут быть сомнительными. Поэтому появляются пациенты, у которых имеются расхождения в изменении показателей ЭхоКГ и клинической симптоматики. Важнейшим гемодинамическим параметром является ФВ ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда ЛЖ. Определение ФВ ЛЖ позволяет дифференцировать пациентов с систолической дисфункцией от тех, у кого систолическая функция сохранена. В качестве показателя, с высокой вероятностью свидетельствующего о сохранности систолической функции, можно рекомендовать уровень ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, подсчитанный методом Симпсона двухмерной ЭхоКГ.

Степень снижения ФВ ЛЖ ассоциируется с выраженностью систолической дисфункции, динамика ФВ ЛЖ служит показателем прогрессирования заболевания и эффективности терапии, низкая ФВ ЛЖ – маркером негативного прогноза. Популярное вычисление ФВ ЛЖ с использованием формулы Тейхольца по данным М-модальной ЭхоКГ при сферичной форме ЛЖ или нарушении локальной сократимости часто оказывается неточным. Вычисление ФВ ЛЖ с помощью двухмерной ЭхоКГ (модифицированный метод Симпсона) отличается высокой точностью, однако зависит от четкости визуализации эндокардиальной поверхности ЛЖ. Эхокардиография играет ключевую роль в оценке эффекта CRT и, соответственно, в определении респондеров на эту терапию [12]. Конвекционные техники, такие как М-модальный режим, 2D ЭхоКГ, спектральный и тканевой Допплер широко использовались для определения систолической сердечной недостаточности и понимания механизмов пользы от CRT в остром и длительном периоде наблюдения [8].

Несмотря на клинический успех применения CRT, со значительным улучшением функционального статуса при ХСН и снижением общей смертности [13], интересен тот факт, что 20–30% пациентов остаются в группе нереспондеров [17]. Так как функциональное состояние пациентов с ХСН во многом зависит от сократительной способности ЛЖ, возникло предположение о том, что несинхронное сокращение желудочков сердца влияет на гемодинамику в целом. Важно измерение времени сокращения ЛЖ, межжелудочковой задержки, времени расслабления ЛЖ, интеграла линейной скорости кровотока, так как изменение этих показателей коррелирует с острым изменением гемодинамики [8]. Метод тканевой доплерографии применяется для определения внутрисердечной диссинхронии [6, 15, 20, 42]. Трансторакальная ЭхоКГ может соотносить механическую диссинхронию с сердечной гемодинамикой, которая может быть оценена в

режиме on-line. Поэтому ЭхоКГ может быть более подходящим методом для отбора кандидатов на CRT и снизить количество потенциальных нереспондеров [4].

Однако имеются сложности в определении конечных точек наблюдения при оценке показателей доплерографии, так как при наличии целого набора показателей трудно выбрать один из них как определяющий эффективность ответа на терапию. Если произошли положительные изменения в одном из показателей диссинхронии, то исследователю будет казаться, что эффект от терапии получен, тем не менее другие показатели, а также общий клинический эффект от терапии могут остаться без изменений. В основном это касается длительного периода наблюдений, когда улучшения показателей меж- и внутрисердечной диссинхронии улучшались, а уменьшение объемов и ФВ ЛЖ оставались неизменными.

Другим подходом для выявления респондеров являются методики оценки острых гемодинамических изменений при применении CRT. К этим показателям можно отнести: степень и площадь митральной регургитации, dp/dt , интеграл линейной скорости кровотока (VTI), ударный объем [27, 30]. Однако и здесь встречаются расхождения между изменением показателей острого гемодинамического эффекта и клинической симптоматикой. Эти показатели должны учитываться как дополнительные маркеры ответа на CRT, и необходимо изучать их связь с клиническим статусом пациента в отдаленные сроки наблюдения. Более правильная оценка эффективности CRT – это количество клинических событий. Пациенты, которые в течение периода наблюдения были свободны от клинических событий, могут вполне считаться респондерами [25, 28]. Многие клиницисты не считают респондерами пациентов, у которых нет изменения клинической симптоматики, даже при отсутствии кардиоваскулярных событий в течение периода наблюдений.

Несмотря на широкую доступность ЭхоКГ и других методик, оценка QRS комплекса остается одним из главных факторов, определяющих показания для CRT и входит как обязательный пункт во все клинические рекомендации по этому вопросу [22]. При сердечной недостаточности снижается контрактильная способность миокарда при увеличении пред- и постнагрузки. Дальнейшее нарушение работы ЛЖ приводит к увеличению потребления энергии и развитию удлинения электрического проведения, которое проявляется на ЭКГ увеличением интервала PQ и удлинением QRS комплекса с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса. При этом ЛЖ активируется медленно через межжелудочковую перегородку и эндокардиальное проведение через ЛЖ может составлять 100 мс и более [40]. Давление в ЛЖ становится ниже, чем в правом, и возникает парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. В результате нарушается координация последовательности сокращения и задерживается период изгнания из ЛЖ даже при хорошем

диастолическом наполнении [23]. Электрическое проведение нарушается у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью и может затрагивать всю проводящую систему от синусового узла до волокон Пуркинье. Таким образом, АВ проведение и желудочковое проведение могут быть поражены и все три главных вида диссинхронии могут быть диагностированы с помощью ЭхоКГ [11]. Любые изменения состояния или клинических показателей проистекают во времени, поэтому, чтобы определить, достаточен ли ответ на терапию CRT, необходимо понимать, в течение какого времени этот ответ должен возникать. В исследовании COMPANION оценивали показатели при каждом контрольном визите пациента, сравнивая их с исходными данными. В этом исследовании наблюдались ранние улучшения показателей в течение первого месяца. Ранние изменения ожидалось в острых гемодинамических параметрах, а изменения объемов ЛЖ рассматривались как более поздние. В некоторых клинических исследованиях эффект от CRT проявлялся чаще через 6 мес., чем через 3 мес.

Одним из способов увеличения количества респондеров был поиск оптимального места имплантации электрода для стимуляции ЛЖ. Выполнено несколько научных исследований на эту тему, и их результаты противоречивы. В большинстве исследований оптимальным местом для стимуляции ЛЖ была боковая и заднебоковая стенка, однако положительный гемодинамический ответ наблюдался не у всех пациентов и варьировал индивидуально [16, 19, 36]. Часто трудно определить, как повлияет то или иное место стимуляции на клинический исход у данного пациента [18]. Некоторые исследования продемонстрировали лучшие отдаленные результаты при стимуляции далеко от передней стенки ЛЖ [31]. Пока нет единого мнения о клиническом показателе, который мог бы определить идеального респондера или прогнозировать более или менее точную вероятность ответа на CRT, однако учет совокупности клинических факторов и данных инструментальных исследований помогают выделять пациентов, подходящих для CRT.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraham W.T. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 1845–1853.
2. Anand I.S., Florea V.G., Fisher L. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 39. P. 1414–1421.
3. Auricchio A. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 198–203.
4. Bax J.J., Ansalone G. et al. // *Am. J. Coll. Cardiol.* 2004. V. 44. P. 1–9.
5. Bleeker G.B. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2006. V. 97. P. 260–263.
6. Bleeker G.B., Schalij M.J., Molhoek S.G. et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004. V. 15. P. 544–549.
7. Bleeker G.B., Schalij M. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2007. V. 99. P. 68–74.
8. Breithardt O.A. et al. // *Am. Heart J.* 2002. V. 143. P. 34–44.
9. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 2140–2150.
10. Cazeau S. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344. P. 873–880.
11. Cazeau S., Bordachar P., Jauvert G. et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2003. V. 26. P. 137–143.
12. Cazeau S., Ritter P., Lazarus et al. // *PACE.* 1996. V. 19. P. 1748–1757.
13. Cleland J.G. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 352. P. 1539–1549.
14. Diaz-Infante E. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 95. P. 1436–1440.
15. Dohi K. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 96. P. 112–116.
16. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H. et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1998. V. 21. P. 239–245.
17. Fox D.J., Fitzpatrick A.P., Davidson N.C. // *Heart.* 2005. V. 91. P. 1000–1002.
18. Gasparini M., Mantica M. et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2003. V. 26. P. 162–168.
19. Gold M.R., Auricchio A., Hummel J.D. et al. // *Heart Rhythm.* 2005. V. 2. P. 376–381.
20. Gorcsan J. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2004. V. 93. P. 1178–1181.
21. Gottdiener J.S., Bednarz J., Devereux R. et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. V. 17. P. 1086–1119.
22. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 40. P. 1703–1719.
23. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H. et al. // *Circulation.* 1989. V. 79. P. 845–853.
24. Hauptman P.J. et al. // *J. Card. Fail.* 2004. V. 10. P. 397–402.
25. Heist E.K. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2006. V. 97. P. 1732–1736.
26. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. V. 42. P. 1454–1459.
27. Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. V. 44. P. 1619–1625.
28. Lecoq G., Leclercq C., Leray E. et al. // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. P. 1094–1100.
29. Metra M., Nodari S., Raccagni D. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. V. 32. P. S36–S45.
30. Morales M.A., Startari U., Panchetti L. et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2006. V. 29. P. 564–568.
31. Nagele H., Hashagen S., Azizi M. et al. // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2006. V. 17. P. 185–190.
32. Notabartolo D., Merlino J.D., Smith A.L. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2004. V. 94. P. 817–820.
33. Olsson L.G. et al. // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. P. 778–793.
34. Perera S., Mody S.H., Woodman R.C. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. V. 54. P. 743–749.
35. Reuter S., Garrigue S. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 346–350.
36. Rossillo A., Verma A., Saad E.B. et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004. V. 15. P. 1120–1125.
37. Saxon L.A. et al. // *Circulation.* 2002. V. 105. P. 1304–1310.
38. Sutton M.G. et al. // *Circulation.* 2003. V. 107. P. 1985–1990.
39. Stellbrink C., Auricchio A. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2000. V. 86. P. 2.
40. Vassallo J.A. et al. // *Circulation.* 1984. V. 69. P. 914–923.
41. Young J.B. et al. // *JAMA.* 2003. V. 289. P. 2685–2694.
42. Yu C.M., Bax J.J. et al. // *Heart.* 2004. V. 90. P. vi17–vi22.
43. Yu C.M., Chau E. et al. // *Circulation.* 2002. V. 105. P. 438–445.
44. Yu C.M., Fung J.W., Chan C.K. et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004. V. 15. P. 1058–1065.

Сергей Игоревич Ступак – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения аритмий

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. акад. А.Н. Бакулева» РАМН (Москва).