

Рекомендации Европейского общества кардиологов по проведению кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013)

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ)

Продолжение. Начало в № 6, 2013 г.

Больные с фибрилляцией предсердий (ФП)

В настоящих Рекомендациях рассмотрены только случаи постоянной или длительно персистирующей ФП. Информация о прочих формах ФП (пароксизмальной и персистирующей) представлена в Рекомендациях ESC по ведению пациентов с ФП (2010) (A. Camm et al., 2010). Выделяют две принципиально разные клинические ситуации: 1) ФП на фоне среднетяжелой или тяжелой СН у больного с гемодинамическими показаниями для проведения СРТ; 2) СН или дисфункция ЛЖ у пациента с высокой ЧСС, требующей абляции АВ-соединения.

1. Больные с СН, широкими комплексами QRS и сниженной ФВ ЛЖ

В РКИ, которые включали только 200 пациентов с постоянной формой ФП (M. Brignole et al., 2011; C. Leclercq et al., 2002), не было получено сколько-нибудь убедительных доказательств эффективности СРТ у таких пациентов. Тем не менее, согласно Регистру европейской клинической практики, 23% больных, получающих СРТ, имеют ФП (K. Dickstein et al., 2009; A. Fein et al., 2010). Отличие пациентов с ФП от больных с синусовым ритмом состоит в нерегулярности и, как правило, более высокой частоте сердечного ритма. В некоторых случаях ФП дисфункция ЛЖ обусловлена тахикардиомиопатией; у других больных снижение сократимости миокарда является следствием длительно протекающей СН. Обе ситуации потенциально корригируемы. Для этого нужно контролировать ЧСС с помощью абляции АВ-соединения (N. Chatterjee et al., 2012; G. Kay et al., 1998; M. Wood et al., 2000). Следует также учесть, что по сравнению с больными, имеющими синусовый ритм, пациенты с ФП, которых включают в РКИ, старше, тяжесть их заболевания выше, а число сопутствующих заболеваний больше, что и объясняет наличие у них менее благоприятного прогноза. Эти отличия могут служить причиной разной эффективности СРТ у пациентов с ФП и синусовым ритмом (G. Upadhyay et al., 2008; S. Wilton et al., 2011). У больных с высоким риском внезапной смерти следует рассмотреть целесообразность установки ИКД.

СН, ширина комплекса QRS ≥ 120 мс и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (рекомендации 1А и 1В)

Единственным проспективным РКИ, которое полностью посвящено изучению постоянной формы ФП при тяжелой СН, является исследование MUSTIC (C. Leclercq et al., 2002; C. Linde et al., 2002). ИТТ-анализ продемонстрировал неопределенные результаты. Однако последующий анализ, включавший только больных, у которых удельный вес бивентрикулярного ритма составлял $>85\%$, выявил небольшое, но статистически значимое улучшение функционального статуса через 6 мес и 1 год от начала терапии (C. Leclercq et al., 2002; C. Linde et al., 2002). В РКИ ARAF (M. Brignole et al.,

2011) показание для проведения СРТ приравнивали к показанию для выполнения абляции АВ-соединения. В подгруппах больных с низкой ФВ ЛЖ, СН III-IV ФК и шириной комплекса QRS ≥ 120 мс СРТ, во-первых, достоверно уменьшала частоту ПКТ, в том числе летальных случаев и госпитализаций, обусловленных СН, а во-вторых, способствовала обратному развитию ремоделирования ЛЖ. Аналогичные результаты были получены в РКИ PAVE (R. Doshi et al., 2005). Чтобы восполнить недостающие данные, было проведено несколько метаанализов, в которых сопоставляли эффективность СРТ при среднетяжелой и тяжелой СН в зависимости от сохранности синусового ритма (G. Upadhyay et al., 2008; S. Wilton et al., 2011; S. Wein et al., 2010). В целом эти исследования показали, что у больных с ФП выраженность положительной динамики ФВ ЛЖ была по меньшей мере такой же, как и у пациентов с синусовым ритмом, хотя снижение ФК СН, увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и улучшение КЖ оказались менее отчетливыми. Метаанализ S. Wilton и соавт. (2011) был выполнен на основе результатов 33 обсервационных исследований, включавших 7495 пациентов, из которых 22,5% имели ФП. В этой работе удалось показать, что при ФП общая смертность выше, чем на фоне синусового ритма (10,8 vs 7,1% соответственно в год, $p < 0,001$). Риск отсутствия «ответа» на СРТ также был больше у больных с ФП (34,5 vs 26,7%, $p < 0,01$). Наличие ФП ассоциировалось с менее отчетливой динамикой КЖ, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и КСО ЛЖ. В РКИ RAFT (A. Tang et al., 2010), в которое входили больные с СН II ФК, ФП регистрировали в 15% случаев. У пациентов с ФП СРТ в меньшей мере, чем у больных с синусовым ритмом, снижала частоту комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация, обусловленные СН), хотя показатель взаимодействия был недостоверен. Во всех исследованиях сравнительная оценка осложнялась трудностью достижения адекватной бивентрикулярной стимуляции при ФП.

Действительно, основной детерминантой эффективности СРТ служит сохранение бивентрикулярной стимуляции. По данным крупных регистров, ее высокий ($\geq 99\%$) удельный вес является фактором, определяющим успешность СРТ, тогда как ФП способствует утрате бивентрикулярной стимуляции (B. Koplan et al., 2009; D. Hayes et al., 2011; A. Cheng et al., 2012). СРТ теряет свою эффективность, если за время наблюдения у пациента возникает ФП (S. Buck et al., 2008; M. Smit et al., 20). Отличительная черта больных с ФП состоит в том, что нерегулярный и частый желудочковый ритм препятствует адекватной бивентрикулярной стимуляции. Конкурирующий ритм ФП, вызывая спонтанные, сливные или псевдосливные сокращения, может снижать частоту истинных бивентрикулярных захватов. Обязателен тщательный анализ поверхностной ЭКГ. Также может быть

информативным холтеровское мониторирование ЭКГ, позволяющее оценить полноту бивентрикулярного захвата и исключить псевдосливные сокращения, которые иногда распознаются устройством как комплексы кардиостимулятора (G. Kamath et al., 2009). У большинства больных с ФП, не имеющих нарушений АВ-проводимости, обеспечить адекватную бивентрикулярную стимуляцию можно только посредством абляции предсердно-желудочкового соединения. Поэтому ряд исследователей считает необходимым проведение у таких пациентов рутинной абляции АВ-соединения. Важно подчеркнуть, что частота выполнения этой процедуры в разных исследованиях широко варьирует и составляет от 15% (J. Tolosana et al., 2008) до 100% (C. Leclercq et al., 2002). Вопрос о целесообразности проведения абляции АВ-соединения до сих пор остается предметом дискуссий, однако в большинстве исследований было показано, что данная процедура повышает эффективность СРТ (A. Ferreira et al., 2008; A. Ganesan et al., 2012; M. Gasparini et al., 2008; M. Gasparini et al., 2006; S. Molhoek et al., 2004). По результатам этих работ, у пациентов с ФП, которым абляцию АВ-соединения не выполняли, «ответ» на СРТ хуже, чем у больных с синусовым ритмом либо ФП и абляцией АВ-соединения. В широкомасштабном проспективном обсервационном исследовании (M. Gasparini et al., 2006), основанном на длительном наблюдении, было показано, что проведение СРТ на фоне абляции АВ-соединения улучшает сократимость ЛЖ, функциональный статус больного и его толерантность к физической нагрузке, причем в той же мере, в какой это наблюдается у пациентов с синусовым ритмом. Напротив, у тех больных, которым абляцию АВ-соединения не выполняли, результаты оказались менее благоприятными. Согласно выводам недавнего систематического обзора (A. Ganesan et al., 2012), сопоставлявшего эффекты СРТ в зависимости от наличия/отсутствия абляции АВ-соединения, выполнение этой процедуры существенно уменьшает общую смертность (ОР 0,42) и частоту сердечно-сосудистых событий (ОР 0,44), а также снижает ФК СН (ОР 0,52). В других работах (J. Tolosana et al., 2008; P. Delnoy et al., 2007; K. Khadjooi et al., 2008; M. Orlov et al., 2010) при синусовом ритме и ФП СРТ продемонстрировала сопоставимую эффективность. Эти результаты обосновывают целесообразность консервативной тактики, предусматривающей оптимизацию лекарственной терапии и такое программирование устройства для СРТ, которое обеспечивает как можно более высокий удельный вес желудочковой стимуляции. Абляцию АВ-соединения предлагается считать методом резерва для пациентов с ФП, у которых не удается адекватно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Таким образом, рутинное выполнение абляции АВ-соединения у больных с ФП обеспечивает адекватную бивентрикулярную стимуляцию. Потенциальные

преимущества такого подхода нивелируются риском формирования зависимости от пейсмекера. Абляция АВ-соединения может быть выполнена к моменту имплантации устройства для СРТ. В других случаях ее проводят через несколько недель после имплантации, когда констатируют нормальное функционирование устройства и электрода.

Ввиду отсутствия крупных РКИ доказательная база недостаточна. Тем не менее большинство экспертов считает целесообразным проведение СРТ у пациентов с ФП по тем же показаниям, что и у больных с синусовым ритмом. Абляцию АВ-соединения следует выполнять при неполном ($<99\%$) бивентрикулярном захвате. Данные, касающиеся больных с СН II ФК, отсутствуют.

Эти сведения обосновывают смену класса соответствующих рекомендаций со Ib на Ia (Руководство Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с СН (J. McMurray et al., 2012). Полный бивентрикулярный захват (обеспечиваемый или лекарственной терапией, или абляцией АВ-соединения) в настоящее время считается стандартом качества ведения таких больных.

Некоторые эксперты высказывают озабоченность по поводу недостаточного объема доказательной базы клинической эффективности СРТ у пациентов с ФП. Они считают, что теории, согласно которой ведущим механизмом СРТ служит бивентрикулярная стимуляция, уделяют слишком много внимания. Между тем клиническая эффективность СРТ может объясняться не столько бивентрикулярной, сколько АВ-стимуляцией. Если это так, то при ФП СРТ должна быть неэффективна или во всяком случае менее эффективна, чем у больных с синусовым ритмом, поскольку в условиях ФП АВ-стимуляция невозможна. Ответ на вопрос, эффективна ли СРТ при ФП, будет способствовать более глубокому пониманию механизмов этого метода лечения.

2. Больные с неконтролируемой ЧСС, которым показано выполнение абляции АВ-соединения

Абляция АВ-соединения и постоянная стимуляция от верхушки правого желудочка обеспечивают при ФП высокоэффективный контроль ЧСС, регулирование желудочкового ответа и улучшение клинического статуса пациентов (N. Chatterjee et al., 2012; G. Kay et al., 1998; M. Wood et al., 2000; M. Brignole et al., 1997; M. Brignole et al., 1998; L. Chen et al., 2008). Однако у такого подхода существует и обратная сторона, поскольку у 50% больных индуцируется диссинхрония ЛЖ (L. Tops et al., 2006), которая, в свою очередь, ухудшает клиническое течение СН. СРТ может предупредить формирование диссинхронии ЛЖ, индуцируемой правожелудочковой стимуляцией. На этом основании СРТ считают перспективным методом, используемым у пациентов с тахисистолической формой ФП, которым была выполнена абляция АВ-соединения.

Показания к СРТ (рекомендация 2)

В РКИ PAVE (R. Doshi et al., 2005), OPSITE (M. Brignole et al., 2005) и AVAIL CLS/CRT (M. Orlov et al., 2010) было установлено, что у пациентов с ФП, аблацией АВ-соединения и различной степенью дисфункции ЛЖ СРТ по сравнению с правожелудочковой стимуляцией умеренно, но статистически достоверно улучшает КЖ, ФК СН и ФВ ЛЖ. Многоцентровое проспективное РКИ ARAF включало 186 больных, которым после аблации АВ-соединения было имплантировано устройство для СРТ или правожелудочковой стимуляции (M. Brignole et al., 2011). За время наблюдения медиана длительности которого составила 20 мес, СРТ достоверно снижала частоту ПКТ (смерть от СН + госпитализация, обусловленная СН либо ее декомпенсацией) на 63%. По сравнению с группой, в которой выполняли правожелудочковую стимуляцию, в группе СРТ частота хорошего «ответа» возрастала с 63 до 83% (p<0,003) (M. Brignole et al., 2012). Положительный эффект терапии наблюдали как у 46 пациентов (25% обследованных), имеющих показания к СРТ (ФВ ЛЖ ≤35%, III-IV ФК, ширина комплекса QRS ≥120), так и у тех 140 больных (75% обследованных), которые не отвечали критериям, приведенным в настоящих рекомендациях (при сопоставлении с правожелудочковой стимуляцией ОР для этих категорий пациентов составлял соответственно 0,32 и 0,41).

В небольших РКИ были получены доказательства того, что у тех больных со сниженной ФВ ЛЖ, которым для контроля ЧСС показана аблация АВ-соединения, СРТ обладает дополнительными преимуществами, в частности снижает вероятность госпитализации и улучшает КЖ. Однако, во-первых, эти РКИ имеют умеренное качество, а во-вторых, мнения экспертов по данному вопросу весьма разноречивы. Таким образом, необходимо проведение дополнительных РКИ.

Доказательства того, что у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ СРТ по своей клинической эффективности превосходит правожелудочковую стимуляцию, недостаточны.

В будущем следует провести крупные РКИ, которые позволили бы оценить влияние СРТ на частоту сердечно-сосудистых событий и смертность у больных с постоянной или длительно персистирующей ФП. В этих работах нужно изучить комбинацию СРТ не только с лекарственной терапией, но и с аблацией АВ-соединения (L. Hsu et al., 2004; M. Khan et al., 2008).

Показания к СРТ у больных с постоянной формой ФП представлены в таблице 1.

Больные с СН и показаниями к имплантации стандартного пейсмекера

Если у пациента, которому был имплантирован стандартный искусственный водитель ритма (ИВР), развилась СН, может возникнуть необходимость в замене пейсмекера, работающего в режиме VVI или DDD, на устройство для СРТ. Удельный вес таких больных достаточно высок и составляет, по данным различных регистров (C. Leclercq et al., 2007; K. Dickstein et al., 2009), 23-28% от общего количества лиц, получающих СРТ. Необходимость в первичной СРТ в связи с развитием брадикардии является предметом дискуссий. Для каждой из этих двух категорий пациентов следует разработать свои рекомендации, чего не было сделано в текущей версии руководства по СН (J. McMurray et al., 2012).

1. Пациенты, которые нуждаются в замене обычного ИВР или ИКД на устройство для СРТ

В предыдущих работах было отчетливо показано, что правожелудочковая апикальная стимуляция может оказать отрицательное влияние на структурно-функциональный статус миокарда (L. Tops et al., 2006; A. Auricchio et al., 2008). Более того, по данным различных РКИ, существует прямая взаимосвязь между частотой правожелудочковой стимуляции и развитием неблагоприятных событий (B. Wilkoff et al., 2002; C. Kerr et al., 2004; J. Steinberg et al., 2005; M. Sweeney et al., 2003).

Замена обычного ИВР или ИКД (рекомендация 1)

Следует обсудить возможность перевода на бивентрикулярную стимуляцию больного, который, страдая систолическим вариантом манифестной СН, в связи с развитием брадикардии требует проведения постоянной либо частой правожелудочковой стимуляции. Хотя широкомасштабные проспективные РКИ, специально посвященные вопросу о переводе на СРТ, до сих пор не проводились, обнадеживающие результаты удалось получить в четырех небольших РКИ (табл. 5) (C. Leclercq et al., 2007; P. Delnoy et al., 2011; C. Hoijer et al., 2006; I. van Geldorp et al., 2010). Во всех исследованиях использовали перекрестный дизайн, согласно которому 2-6-месячный период СРТ сопоставляли с 2-6-месячным периодом правожелудочковой стимуляции. Пациенты имели обычную брадикардию (главным образом, вследствие полной АВ-блокады), служащей показанием к стимуляции; тяжелое течение СН (в основном III-IV ФК); сниженную ФВ ЛЖ (в большинстве случаев <40%). По сравнению с периодом

правожелудочковой стимуляции период СРТ сопровождался с улучшением субъективного статуса, снижением частоты госпитализаций и повышением функции миокарда.

Эти результаты совпадают с теми, которые были получены в семи небольших обсервационных исследованиях (C. Baker et al., 2002; Z. Eldadah et al., 2006; F. Laurenzi et al., 2007; A. Leon et al., 2002; M. Shimano et al., 2007; V. Valls-Bertault et al., 2004; M. Vatankulu et al., 2009). В данных работах перевод на СРТ был обусловлен прогрессированием СН и ухудшением функции сердца спустя несколько месяцев или лет от начала правожелудочковой стимуляции, проводимой из-за возникновения брадикардии (табл. 5). Исходно у всех больных наблюдалась СН III или IV ФК, а ФВ ЛЖ составляла <35%. Благодаря СРТ через 1-20 мес существенно улучшился субъективный статус, уменьшилась частота госпитализаций и возросла функция сердца.

Наконец, еще в пяти исследованиях сопоставлялись клинические исходы у пациентов, которых переводили на СРТ, и у больных, которым по стандартным показаниям устройство для СРТ имплантировали первично (N. Bogale et al., 2011; P. Foley et al., 2009; G. Frohlich et al., 2010; I. Marai et al., 2006; G. Paparella et al., 2010). Исходные характеристики обеих групп были в основном идентичными. К концу наблюдения, длившегося 3-38 мес, положительная динамика в сопоставляемых группах оказалась сходной (табл. 5). В исследовании European CRT Survey (C. Leclercq et al., 2007), которое проводилось в 141 европейском центре, сравнивали 692 больных, переведенных на СРТ, с 1675 пациентами, которым первично имплантировалось устройство для СРТ. Между группами не было отличий по клиническим исходам, смертности и частоте осложнений.

Перевод на СРТ сопровождается повышением частоты осложнений, которые, согласно результатам недавнего широкомасштабного проспективного РКИ, достигают 18,7% (J. Poole et al., 2010). Следовательно, решение о переводе на СРТ можно принимать только после тщательной оценки баланса «риск—польза».

Если у больного, которому в связи с развитием обычной брадикардии проводят стимуляцию, возникает прогрессирующая декомпенсация и снижение ФВ ЛЖ, то перевод такого пациента на СРТ, вероятно, уменьшит вероятность госпитализации, улучшит клинический статус и функцию сердца. Крупные РКИ, которые могли бы обосновать эту тактику, не проводились. Тем не менее данная рекомендация имеет определенную доказательную базу и опирается на согласованное мнение экспертов. Поскольку доказательства имеют умеренное качество, необходимо проведение дальнейших исследований, которые, вероятно, значительно повысят убедительность выводов, а возможно, и внесут в них существенные коррективы. Также нужно обратить внимание на то, что риск осложнений у больных, переводимых на СРТ, выше, чем у пациентов, которым эту терапию выполняют первично.

2. Первичная СРТ у больных со стандартными показаниями к стимуляции, повышающей ЧСС (рекомендация 2)

Небольшие РКИ продемонстрировали, что у больных с умеренно выраженной и тяжелой дисфункцией ЛЖ СРТ может быть более предпочтительной, чем правожелудочковая апикальная стимуляция (табл. 6) (A. Albertsen et al., 2008;

J. Chan et al., 2011; A. Curtis et al., 2013; A. Curtis et al., 2007; M. Kindermann et al., 2006; M. Martinelli Filho et al., 2010; M. Stockburger et al., 2011; C. Yu et al., 2009). Как правило, ПКТ в этих РКИ служили суррогатные гемодинамические конечные точки. Исследования подтвердили, что, во-первых, длительная правожелудочковая стимуляция вызывает стойкое и прогрессирующее ухудшение функции ЛЖ, а во-вторых, СРТ предупреждает формирование патологического ремоделирования. Однако, поскольку данных пациентов длительному клиническому наблюдению не подвергали, остается неясным, будет ли оптимизация гемодинамики улучшать клинические исходы. В проспективном двойном слепом РКИ, проведенном C. Yu и соавт. (2009), сравнивались правожелудочковая апикальная стимуляция и СРТ. Неожиданным оказался тот факт, что у 50% обследованных наблюдалась дисфункция синусового узла — патологическое состояние, которое обычно считается противопоказанием для постоянной правожелудочковой стимуляции. СРТ препятствует снижению ФВ ЛЖ и повышению КСО ЛЖ, которые отмечаются на фоне правожелудочковой стимуляции через год от ее начала. По клиническим конечным точкам межгрупповые отличия отсутствовали. Аналогичные результаты наблюдались и спустя два года (J. Chan et al., 2011). В РКИ PREVENT-HF (M. Stockburger et al., 2011) 108 пациентов с АВ-блокадой высокой степени были рандомизированно распределены на группы СРТ-стимуляции и правожелудочковой стимуляции с наличием либо отсутствием ИКД. Выяснилось, что через 12 мес наблюдения СРТ не оказывала сдерживающего влияния на ремоделирование ЛЖ. Было зарегистрировано небольшое количество клинических событий, частота которых в группе СРТ имела тенденцию к снижению. В РКИ BLOCK HF (A. Curtis et al., 2013; A. Curtis et al., 2007) 691 больного с АВ-блокадой и систолической дисфункцией ЛЖ рандомизированно разделили на группы СРТ-стимуляции и правожелудочковой стимуляции с наличием либо отсутствием ИКД. Длительность наблюдения составила 37 мес. У пациентов, находящихся на СРТ-стимуляции, достоверно снижалась частота комбинированной ПКТ (смерть + необходимость в оказании неотложной помощи в связи с СН + увеличение на ≥15% КСО ЛЖ). По данным вторичного анализа, у этих больных оказались ниже частота госпитализаций (на 30%) и смертность (на 17%), хотя уровня статистической достоверности достигала динамика только первого показателя. На фоне СРТ-стимуляции электрод-ассоциированные осложнения наблюдались в 6,5% случаев. В скором времени будут опубликованы результаты еще не закончившегося РКИ BIOPACE (R. Funck et al., 2006), которое имеет схожий дизайн.

Накапливаются доказательства того, что первичная имплантация устройства для СРТ снижает частоту госпитализаций, связанных с СН, улучшает КЖ и уменьшает выраженность симптоматики у больных с диагностированной СН, систолической дисфункцией ЛЖ и наличием брадикардии, являющейся показанием к проведению кардиостимуляции. Положительное действие СРТ нужно соотносить с риском осложнений, вызываемых имплантацией устройства, его стоимостью и более коротким периодом эксплуатации. Поскольку доказательства имеют низкое качество, необходимо

Продолжение на стр. 54.

Таблица 1. Показания к СРТ у больных с постоянной формой ФП			
Рекомендации		Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Пациенты с СН, у которых комплекс QRS и сниженной ФВ ЛЖ:	1А. Целесообразность назначения СРТ следует рассмотреть у больных с хронической СН, шириной комплекса QRS ≥120 мс и ФВ ЛЖ ≤35%, если они имеют III или амбулаторный IV ФК, несмотря на проведение адекватной лекарственной терапии*; при этом удельный вес бивентрикулярной стимуляции необходимо поддерживать на уровне, максимально близком к 100%	IIa	B
	1В. Дополнительное выполнение аблации АВ-соединения возможно в случае неполной бивентрикулярной стимуляции	IIa	B
2. Пациенты с неконтролируемой ЧСС, которым показано выполнение аблации АВ-соединения. Целесообразность назначения СРТ следует рассмотреть у больных со сниженной ФВ ЛЖ, которым с целью контроля ЧСС показана аблация АВ-соединения		IIb	B
* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.			

Рекомендации Европейского общества кардиологов по проведению кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013)

Продолжение. Начало на стр. 52.

проведение дальнейших исследований, которые, вероятно, значительно повысят убедительность выводов, а возможно, внесут в них существенные коррективы.

Клинические перспективы

- Принимая во внимание гетерогенность результатов проведенных исследований, трудно идентифицировать тех больных, находящихся на кардиостимуляции в связи с брадикардией, которым перевод на СРТ принесет клиническую пользу. Можно, однако, предположить, что к таковым относятся пациенты, у которых в ранние либо отдаленные сроки после начала стандартной правожелудочковой стимуляции ухудшается функция ЛЖ (значительное снижение ФВ ЛЖ до <35%), явно усугубляется симптоматика СН и нарастает, несмотря на проведение оптимальной лекарственной терапии, потребность в госпитализациях, связанных с СН. Поскольку доказательства, имеющие высокую степень качества, отсутствуют, показания к СРТ выбираются, главным образом, на основании индивидуальных особенностей пациента.
- Поздний перевод на СРТ, осуществляемый уже после формирования СН, вероятно, обладает такой же эффективностью, как и у больных, которым первичная СРТ была выполнена на фоне сохраненной функции сердца. Следовательно, представляется целесообразным выбирать такую стратегию, при которой вначале выполняют кардиостимуляцию, увеличивающую ЧСС, а затем, в случае ухудшения клинического статуса, переводят пациента на СРТ.
- Прежде чем решать вопрос о целесообразности первичной имплантации устройства для СРТ, необходимо выяснить, является ли клиническая симптоматика следствием брадикардии, или она действительно обусловлена дисфункцией ЛЖ.
- При выборе лечебной тактики (перевод на СРТ или СРТ-стимуляция vs

правожелудочковая стимуляция) необходимо учитывать больший риск осложнений, связанных с использованием сложной бивентрикулярной системы, более высокую стоимость и менее длительный срок эксплуатации устройства для СРТ, что потребует его ранней замены.

Показания к переходу на СРТ или его первичному проведению у больных с СН, нуждающихся в имплантации ИВР, класс и уровень рекомендаций представлены в таблице 2.

Дополнительное использование ИКД у пациентов с показаниями к СРТ

1. Польза от проведения СРТ у больных с показаниями к установке ИКД (рекомендация I)

В пяти крупных РКИ сопоставляли эффективность СРТ-дефибриллятора и стандартного ИКД. Было показано, что СРТ-дефибриллятор имеет преимущество по своему влиянию на выживаемость, частоту неблагоприятных событий и выраженность симптоматики (A. Moss et al., 2009; S. Higgins et al., 2003; J. Young et al., 2003; W. Abraham et al., 2004; A. Tang et al., 2010). Следовательно, в тех случаях когда согласно Руководству АСС/АНА/ESC по лечению желудочковых нарушений ритма (D. Zipes et al., 2006) с целью вторичной или первичной профилактики внезапной смерти показана установка ИКД рекомендуется дополнительно проводить СРТ. У получающих оптимальную лекарственную терапию больных с манифестной СН, ФВ ЛЖ ≤35% и ПБЛНПГ СРТ-дефибрилляции уменьшает выраженность симптоматики, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает функцию сердца и снижает потребность в госпитализации.

2. Польза от дополнительной установки ИКД у больных с показаниями к СРТ (рекомендация 2)

Несмотря на то что теоретически сочетание ИКД с СРТ для снижения риска аритмической смерти вполне обосновано,

вопрос о том, обладает ли СРТ-дефибриллятор перед СРТ-пейсмекером какими-либо преимуществами по своему влиянию на выживаемость, до сих пор остается предметом дискуссий. Это объясняется, главным образом, отсутствием РКИ, в которых бы сопоставлялись эти терапевтические подходы.

РКИ COMPANION (M. Bristow et al., 2004) предусматривало три терапевтические ветви: оптимальная лекарственная терапия, СРТ-пейсмекер и СРТ-дефибриллятор. Тем не менее в данном исследовании не было запланировано сопоставление эффективности двух типов СРТ. В сравнении с оптимальной лекарственной терапией через год от начала наблюдения только СРТ-дефибриллятор достоверно (p=0,003) снижал общую смертность, тогда как уменьшение на 24% ОР в группе СРТ-пейсмекера уровня достоверности не достигало (p=0,059). Частота внезапной смерти к 16 мес наблюдения также уменьшалась лишь у больных с СРТ-дефибриллятором. Исследования, в которых сравнивали эффективность изолированной СРТ и оптимальной лекарственной терапии, преимуществ СРТ по влиянию на общую смертность не продемонстрировали (S. Cazeau et al., 2001; J. Cleland et al., 2005). РКИ CARE-HF, период наблюдения в котором составил 29 мес и которое было первым исследованием, доказавшим способность СРТ снижать общую смертность, также не смогло показать, что этот метод лечения уменьшает риск внезапной сердечной смерти (J. Cleland et al., 2005). Однако при пролонгации наблюдения до 37,4 мес абсолютный риск внезапной смерти достоверно снижался на 5,6% (J. Cleland et al., 2012). Таким образом, хотя СРТ уменьшает риск смерти спустя довольно короткий промежуток времени, аналогичное воздействие на внезапную смерть реализуется гораздо медленнее. Вполне возможно, что влияние СРТ на внезапную сердечную смерть опосредовано ее способностью вызывать обратное развитие ремоделирования миокарда.

Согласно выводам недавнего метаанализа (N. Al-Majed et al., 2011), который включил результаты практически всех РКИ, посвященных СРТ, способность этого метода лечения снижать смертность в основном обусловлена его влиянием на смертность, вызванную СН. Однако в группе СРТ и в группе контроля риск внезапной сердечной смерти оказался аналогичным (12 РКИ, 175 событий на 3592 пациентов; ОР 1,04; 95% ДИ 0,77-1,41). Другой метаанализ (S. Lam et al., 2007), использовавший байесовский подход и охвативший результаты 12 исследований (но без РКИ REVERSE, MADIT-CRT и RAFT), включал 8307 больных с 1636 событиями. В этом метаанализе не удалось продемонстрировать преимуществ СРТ-дефибриллятора перед СРТ-пейсмекером. Байесовский подход моделирует множественные эффекты воздействия, которое изучается в РКИ с большим количеством групп. В силу этого методологическое качество такого подхода превосходит качество подходов, которые использовались в предыдущих метаанализах. У пациентов с СРТ-дефибриллятором количество летальных исходов оказалась на треть меньше, чем у больных, получавших только лекарственную терапию (ОР

0,57; 95% ДИ 0,40-0,80). Однако СРТ-дефибриллятор не улучшал выживаемости ни по сравнению с ИКД (ОР 0,82; 95% ДИ 0,57-1,18), ни по сравнению с изолированной СРТ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,60-1,22). Таким образом, результаты, полученные в РКИ, недостаточны для того, чтобы признать какое-либо преимущество СРТ-дефибриллятора перед изолированной СРТ. Тем не менее байесовский анализ, основанный на экстраполяции данных, не исключает, что комбинированная терапия может быть наиболее предпочтительным методом лечения (вероятность этого составляет 75%) (табл. 3).

У бессимптомных или малосимптомных больных, очевидно, предпочтительнее имплантировать СРТ-дефибриллятор. Пациенты с СН I-II ФК моложе, имеют меньше сопутствующих заболеваний, у них чаще наблюдаются случаи внезапной сердечной смерти. По данным субанализа РКИ SCD HeFT (G. Bardy et al., 2005), клиническая эффективность ИКД у больных с СН II ФК выше, чем у пациентов с СН III ФК. Достоверное снижение на 46% ОР смерти от всех причин при первичной профилактической установке ИКД наблюдалось у пациентов с СН II ФК (их удельный вес составил 70%), но не у больных с СН III ФК. Потенциально благоприятные эффекты СРТ-дефибриллятора при СН I-II ФК следует сопоставлять с ИКД-ассоциированными осложнениями, в частности с электродной недостаточностью и ненужным разрядом (T. Kleemann et al., 2007; J. Poole et al., 2008). В случае терминальной СН при решении вопроса о целесообразности имплантации СРТ-дефибриллятора нужно принимать во внимание индивидуальные особенности больного. В исследовании COMPANION (J. Lindenfeld et al., 2007) у 217 пациентов из 1520 исходно была СН IV ФК. Как СРТ-дефибриллятор, так и СРТ-пейсмекер увеличивают время до наступления ПКТ-смерти либо госпитализации, обусловленных любой причиной. В течение первых 2 лет наблюдения частота летальных исходов, вызванных внезапной сердечной смертью, в группах лекарственной терапии, СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора составила 25, 16 и 9% соответственно. Пролонгация времени до наступления внезапной сердечной смерти регистрировалась только в группе СРТ-дефибриллятора (p=0,039), однако достоверной разницы по значению этого показателя в группах СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора выявить не удалось (p=0,07). Таким образом, имплантация СРТ-дефибриллятора эффективна при всех вариантах заболевания, хотя в случае терминальной СН польза от этого метода лечения относительно мала и сводится, главным образом, к улучшению КЖ, снижению потребности в госпитализациях, обусловленных СН, и уменьшению риска летального исхода.

В РКИ MADIT-II (I. Goldenberg et al., 2008) изучали показания к первичной профилактической установке ИКД у пациентов с ИБС. В контрольной группе удалось идентифицировать пять предикторов летального исхода от любой причины: ФК СН II-IV ФК, возраст ≥70 лет, азот мочевины крови ≥26 мг/дл, ширина комплекса QRS ≥120 мс, наличие ФП. Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором оценивали

Таблица 2. Показания к переходу на СРТ или его первичному проведению у больных с СН, нуждающихся в имплантации ИВР

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Переход со стандартных ИВР или ИКД. СРТ показана при СН, ФВ ЛЖ <35% и высоким удельном весе желудочковой стимуляции, если пациент, несмотря на прием адекватной лекарственной терапии, имеет III или амбулаторный IV ФК*	I	B
2. Первичная СРТ. Целесообразность проведения СРТ следует рассмотреть у пациентов с СН, сниженной ФВ ЛЖ и высоким удельным весом желудочковой стимуляции для того, чтобы уменьшить риск ухудшения клинической симптоматики СН	IIa	B

* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.

Таблица 3. Вероятность того, что у больных с дисфункцией ЛЖ данный метод лечения окажется наиболее эффективным (по данным метаанализа результатов 12 РКИ)

Метод лечения	Все исследования		СН III или IV ФК	
	Общая смертность, %	Вероятность наиболее высокой эффективности	Общая смертность, %	Вероятность наиболее высокой эффективности
Лекарственная терапия	14,0	0	13,7	0
СРТ	10,3	0,14	10,5	0,27
ИКД	10,6	0,10	12,2	0,08
СРТ + ИКД	9,1	0,75	9,7	0,62

Таблица 4. Принципы выбора СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора с целью первичной профилактики

Аргументы в пользу имплантации СРТ-пейсмекера	Аргументы в пользу имплантации СРТ-дефибриллятора
Далеко зашедшая СН	Ожидаемая продолжительность жизни >1 года
Тяжелая почечная недостаточность или проведение диализа	СН стабильного течения, II ФК
Наличие прочих клинически значимых сопутствующих заболеваний	ИБС (низкий или промежуточный риск по шкале MADIT)
Тяжелое общее состояние	Отсутствие сопутствующих заболеваний
Кахексия	

Таблица 5. Сопоставление СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора как устройств, используемых для первичной профилактики

Анализируемый аспект	СРТ-пейсмекер	СРТ-дефибриллятор
Снижение смертности	Уровень доказательств для обоих устройств одинаков, однако	
	для СРТ-пейсмекера слегка ниже	для СРТ-дефибриллятора слегка выше
Осложнения	Реже	Чаще
Стоимость	Ниже	Выше

Таблица 6. Показания к одновременному использованию СРТ и ИКД

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Если планируется установить ИКД*, рекомендуется – при наличии показаний – проводить одновременную СРТ	I	A
2. Если планируется проведение СРТ, у пациентов с факторами, перечисленными в таблице 8, целесообразно рассмотреть возможность имплантации СРТ-дефибриллятора	IIa	B

* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.

эффективность 8-летнего использования ИКД (А. Barsheshet et al., 2012). У больных, которые относились к группе низкого (предикторов нет) и промежуточного (1–2 предиктора) риска, вероятность 8-летнего выживания достоверно повышалась, если им устанавливали ИКД (75 vs 58%; $p=0,004$ и 47 vs 31%; $p=0,001$ соответственно). Напротив, в группе высокого риска (≥ 3 предикторов) ИКД не приводил к достоверному увеличению 8-летней выживаемости (19 vs 17%).

В нескольких исследованиях изучали показатель «стоимость/эффективность» для СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора в сравнении с оптимальной лекарственной терапией (G. Boriani et al., 2011). По показателю времени жизни применение СРТ-дефибриллятора является экономически обоснованным методом лечения, стоимость которого в США составляет <50 тыс. долларов за год жизни с поправкой на качество (QALY). Тщательный анализ показателя «стоимость/эффективность» был выполнен в РКИ COMPANION и CARE-HF (M. Calvert et al., 2005; A. Feldman et al., 2005). В РКИ COMPANION для сравнительной оценки 7-летней «стоимости/эффективности» СРТ-дефибриллятора и СРТ-пейсмекера, с одной стороны, и оптимальной лекарственной терапии, с другой, выполняли ИТТ-моделирование. За 2 года наблюдения стоимость госпитализаций удалось снизить на 29% в группе СРТ-дефибриллятора и на 37% – в группе СРТ-пейсмекера. По данным анализа всех событий, произошедших за 7 лет наблюдения, накопительный коэффициент «стоимость/эффективность» за один год прожитой жизни составил 46 700 и 28 100 долларов для СРТ-дефибриллятора и СРТ-пейсмекера соответственно. Кроме того, накопительная стоимость QALY была равна 43 тыс. долларов для СРТ-дефибриллятора и 19 600 долларов для СРТ-пейсмекера. В РКИ CARE-HF (средняя длительность наблюдения 29,4 мес) анализ «стоимость/эффективность» показал,

что по сравнению с лекарственной терапией СРТ-пейсмекер ассоциировался с накопительным коэффициентом «стоимость/эффективность», равным 19 319 долларов QALY и 43 596 долларов за год сохраненной жизни. В РКИ REVERSE изучалась «стоимость/эффективность» СРТ у больных с СН I–II ФК (C. Linde et al., 2011). Согласно выводам данного РКИ, которое включало 262 больных, набранных в европейских странах, при СН легкой степени СРТ можно считать экономически обоснованным методом лечения. Так, накопительный коэффициент «стоимость/эффективность» сохраненной QALY составил 14 278 долларов.

Клинические перспективы

Результаты, полученные в РКИ, не смогли продемонстрировать преимуществ комбинированного применения СРТ и ИКД сравнительно с проведением одной только СРТ. Поскольку по своему влиянию на выживаемость (общую смертность и частоту внезапной смерти) СРТ-дефибриллятор превосходит СРТ-пейсмекер, большинство экспертов, входящих в данную Рабочую группу, считает более предпочтительным использовать СРТ-дефибриллятор. Как бы то ни было, рутинное назначение любого нового метода лечения прежде должно быть обосновано в РКИ. В отсутствие доказательств, полученных в РКИ, а также с учетом небольших преимуществ в отношении выживаемости Рабочая группа считает, что создать сколько-нибудь строгие рекомендации сейчас невозможно. Поэтому Рабочая группа предлагает решать вопрос об имплантации СРТ-дефибриллятора или СРТ-пейсмекера, основываясь на оценке клинического статуса больного, вероятности осложнений, вызываемых устройством, а также стоимости лечения (табл. 4, 5).

В таблице 6 представлены показания к одновременному использованию СРТ и ИКД.



Пресс-релиз

Champrix®/Чемпикс® (варениклин) продемонстрировал эффективность в прекращении курения у курильщиков, которые не желают или не могут резко отказаться от курения

21 января, г. Нью-Йорк, США. Компания Pfizer объявила о том, что в новом клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности варениклина (Champrix®/Чемпикс®) достигнуты первичная и вторичные конечные точки. В этом исследовании с варениклином впервые использовался подход, подразумевающий уменьшение количества выкуриваемых сигарет перед полным отказом от курения. Участие принимали курильщики, которые не желали или не могли резко отказаться от курения на протяжении 4 нед, но хотели снизить количество выкуриваемых сигарет за период 12 нед с окончательной целью отказаться от курения в конце этого периода. После 12-недельной фазы уменьшения курения следовала 12-недельная фаза отказа (общая продолжительность терапии – 24 нед).

«Многим курильщикам непросто установить жесткую дату отказа от курения, поэтому часто применяется подход, состоящий в снижении количества выкуриваемых сигарет, – отметил доктор Стивен Дж. Романо, старший вице-президент и руководитель Группы по разработке лекарственных средств Глобального подразделения по инновационным фармпрепаратам Pfizer. – На использовании данного подхода и было построено настоящее исследование».

В ходе исследования курильщиков ($n=1510$), желающих уменьшить количество выкуриваемых сигарет с целью бросить курить за 12 нед, рандомизировали для получения варениклина 1 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 24 нед, после чего следовала 28-недельная фаза наблюдения. На протяжении всего исследования пациентов консультировали относительно отказа от курения. Предварительные результаты показали, что частота стойкого отказа (ЧСО) начиная с 15-й недели и до 24-й недели (первичная конечная точка) была значительно выше у участников, получавших варениклин, по сравнению с таковой у курильщиков, которые принимали плацебо (32,1 vs 6,9% соответственно; отношение шансов – 8,74; $p<0,0001$).

Безопасность и переносимость варениклина в настоящем исследовании были такими же, как и в предыдущих клинических испытаниях препарата. Наиболее частыми неблагоприятными событиями на фоне терапии (независимо от вызвавших их причин), наблюдавшимися с частотой >10%, были (варениклин vs плацебо): тошнота (27,8 vs 9,0%), назофарингит (13,0 vs 12,0%), необычные сновидения (11,5 vs 5,8%) и бессонница (10,7 vs 6,9%).

Дизайн исследования

52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультинациональное исследование в параллельных группах было спланировано для оценки эффективности и безопасности применения варениклина 1 мг 2 раза в сутки для отказа от курения с использованием подхода «уменьшение выкуриваемых сигарет до прекращения курения». В исследование включали взрослых курильщиков ($n=1510$), которые не пожелали или не смогли бросить курить на протяжении 4 нед, но хотели снизить количество выкуриваемых сигарет с финальной целью отказаться от курения на протяжении 12 нед. Пациенты получали варениклин ($n=760$) или плацебо ($n=750$) в течение 24 нед. Целью лечения было уменьшение количества выкуриваемых сигарет не менее чем на 50% в конце первых 4 нед терапии с последующим снижением этого количества еще на 50% в конце 8-й недели, при этом финальная цель состояла в полном отказе через 12 нед от начала лечения. Курильщикам, не предпринявшим попытку отказаться от курения на протяжении 12-недельной фазы уменьшения количества выкуриваемых сигарет, рекомендовали это сделать в течение следующих 12 нед терапии.

Критерии включения в исследование допускали участие курильщиков с определенными психиатрическими диагнозами. При этом такие больные на протяжении всего исследования находились под соответствующим наблюдением.

Следует отметить, что представленные данные являются предварительными и будут подвергнуты дальнейшему анализу. Результаты настоящего исследования будут поданы в рецензируемый журнал для публикации.

О препарате Чемпикс®

В мае 2006 г. Чемпикс® (варениклин) был одобрен Управлением по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) как препарат, помогающий бросить курить взрослым в возрасте 18 лет и старше. Доказано, что варениклин повышает вероятность воздержания от курения на протяжении одного года по сравнению с приемом плацебо. Взрослые курильщики, пытающиеся бросить курить, могут получить пользу от участия в программах поддержки и/или консультирования по отказу от курения. Существует вероятность, что на фоне терапии варениклином пациент «сорвется» и закурит. В этом случае он может не прерывать прием препарата и продолжать пытаться бросить курить.

Важная информация относительно безопасности варениклина

У некоторых курильщиков, принимавших варениклин с целью бросить курить, развивались изменения в поведении, враждебность, агрессия, суицидальные мысли или действия. У одних участников исследования эти симптомы появлялись в начале терапии варениклином, у других – через несколько недель лечения или по его окончании. Если пациент, принимающий варениклин, его родственники или ухаживающий персонал выявят любой из вышеуказанных симптомов, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к лечащему врачу. Последнему необходимо сообщить о наличии любых проявлений депрессии или других психических расстройств в анамнезе, которые могут усугубиться на фоне лечения варениклином.

При наличии в анамнезе тяжелых аллергических или кожных реакций на варениклин принимать препарат не следует. В случае развития таких реакций, в том числе сыпи, отека лица, рта, горла, необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу, поскольку некоторые из этих реакций могут нести угрозу для жизни.

Пациентам следует проконсультироваться с лечащим врачом, если у них в анамнезе присутствуют заболевания сердца или сосудов, а также если на фоне приема варениклина появились или усугубились симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы. При возникновении симптомов инфаркта миокарда или инсульта необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

У пациентов с заболеваниями почек может потребоваться уменьшение дозировки препарата. В начале лечения, до того как пациент узнает, как на него действует препарат, следует проявлять осторожность при вождении автомобиля или работе с опасными механизмами. Наиболее частые побочные эффекты включают тошноту, расстройства сна и необычные сновидения. Варениклин не следует применять с другими продуктами, помогающими бросить курить. Пациенты должны сообщать лечащему врачу, какие препараты они принимают, поскольку последние при отказе от курения могут изменять свое действие.

О компании Pfizer

Компания Pfizer применяет научные достижения и масштабные международные ресурсы для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Pfizer стремится устанавливать стандарты качества и безопасности при создании, разработке и производстве лекарств для людей и животных. Диверсифицированный портфель продукции компании включает низкомолекулярные и биологические препараты для лечения людей и животных, в том числе вакцины, пищевые добавки и многие из наиболее известных в мире безрецептурных препаратов. Сотрудники Pfizer ежедневно работают в развитых и развивающихся странах для улучшения самочувствия людей, профилактики, лечения наиболее опасных болезней современности и ухода за больными. Будучи крупнейшей биофармацевтической компанией в мире и осознавая всю меру ответственности, связанной с этим статусом, Pfizer сотрудничает с работниками здравоохранения, правительствами и органами местного самоуправления с целью поддержания и расширения доступа пациентов к эффективным и качественным услугам здравоохранения во всем мире. На протяжении более чем 150 лет компания Pfizer работает над тем, чтобы изменить жизнь людей к лучшему. Дополнительную информацию можно узнать на сайте www.pfizer.com.

Перевод с англ. Алексея Терещенко