

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ПРОЦЕСС ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛЯТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ СИСТЕМ

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Пенза

С целью оценки влияния левосимендана на процесс обратного ремоделирования миокарда обследованы 14 пациентов в возрасте $55,4 \pm 7,6$ лет с дилатационной кардиомиопатией, осложненной хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса, сердечная ресинхронизирующая терапия, левосимендан, фракция выброса.

To assess the effect of Levosimendan on reverse cardiac remodeling, 14 patients aged 55.4 ± 7.6 years with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure, and with implanted devices for cardiac resynchronization therapy were examined.

Key words: dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, left bundle branch block, cardiac resynchronization therapy, Levosimendan, ejection fraction.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) на сегодняшний день является золотым стандартом лечения пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1]. Несмотря на неоспоримые успехи данного метода в улучшении качества жизни (КЖ), снижении заболеваемости и смертности у вышеупомянутой группы пациентов, примерно треть больных не демонстрирует клинического улучшения после имплантации СРТ, а более чем у 40% отсутствуют признаки обратного ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2]. Эта проблема побуждает многих исследователей в мире на поиск различных альтернативных методов, увеличивающих процент пациентов, отвечающих на кардиоресинхронизацию (респондеров), или потенцирующих эффект проводимой СРТ [3, 4, 5, 6]. Для оценки ответа на СРТ обычно используются клинические критерии (функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, суммарный балл опросника КЖ, толерантность к выполнению физических нагрузок, выражаемая в результате теста 6-минутной ходьбы), эхокардиографические (ЭхоКГ) критерии (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, степень митральной регургитации) и лабораторные критерии (уровень прогормона/гормона мозгового натрийуретического пептида proBNP) [7, 8]. Комбинированная терапия с применением СРТ в сочетании с длительно действующими инотропными препаратами, такими как левосимендан, ранее не исследовалась и не отражена в современной литературе. Целью нашего проспективного одноцентрового исследования было оценить влияние левосимендана на процесс обратного ремоделирования миокарда у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период проведения исследования (2013-2014 годы) все пациенты, которым выполнялась импланта-

ция СРТ или СРТ-D устройств в нашей клинике, подвергались скринингу на предмет участия в исследовании. Критериями включения в исследование были: диагноз ДКМП, подтвержденный отсутствием поражения коронарных артерий, текущие показания для имплантации СРТ (ХСН II, III или IV ФК NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, ширина комплексов QRS ≥ 120 мс, оптимальная медикаментозная терапия ХСН, включающая β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона), синусовый ритм [9].

Критериями исключения из исследования служили:

- наличие ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, клапанная регургитация и стенозы вследствие органического поражения клапанного аппарата сердца;
- персистирующая, длительно персистирующая и хроническая форма фибрилляции или трепетания предсердий (ФП/ТП);
- наличие участков фиброзной ткани в области боковой стенки ЛЖ в месте предполагаемой имплантации левожелудочкового электрода (по данным магнитно-резонансной томографии - МРТ);
- расположение левожелудочкового электрода СРТ в нецелевой ветви коронарного синуса (все положения кроме боковой и заднебоковой ветви);
- противопоказания для введения левосимендана (тяжелая почечная (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин) и печеночная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия и тахикардия, трепетание/фибрилляция желудочков в анамнезе).

Пациенты с персистирующей, длительно персистирующей и хронической формами ФП/ТП исключались из исследования с целью оценить «чистый» эффект СРТ и левосимендана без влияния выполняемых при этих формах нарушений ритма радиочастотных аблаций атриовентрикулярного соединения и

каватрикуспидального перешейка. Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов, включенных в исследование. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом нашей клиники.

Всем больным в предоперационном периоде выполнялась МРТ сердца с контрастным усилением с целью оценки расположения и площади фиброзной ткани в ЛЖ. Больные с вовлечением в процесс фиброза боковой стенки ЛЖ исключались из исследования в связи с высоким риском отсутствия ответа на СРТ.

Всего за время отбора на основе вышеперечисленных критериев в исследование было включено 14 пациентов. Средний возраст больных составил $55,4 \pm 7,6$ лет, среди них было 4 (28,6%) мужчин. Индекс массы тела пациентов (ИМТ) - $30,2$ [29,2; 39,6], где 30,2 - медиана, [29,2; 39,6] - интерквартильный размах. ФК ХСН по NYHA - 3,0 [2,75; 3,0]. Из сопутствующей патологии артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 6 (42,9%) пациентов. Средний балл Миннесотского опросника КЖ больных с ХСН был $53,1 \pm 21,6$. Ширина комплексов QRS - 160 мс [150; 185]. ЭхоКГ показатели пациентов: КДР ЛЖ $69,3 \pm 9,7$ мм, ФВ ЛЖ $26,5 \pm 6,0\%$, размер левого предсердия (ЛП) $47,3 \pm 6,6$ мм, степень митральной регургитации $2,5 \pm 1,3$. Уровень proBNP крови - $1357,5$ нг/дл, [328,7; 6062,7].

Всем больным, включенным в исследование, была выполнена имплантация CPT-P или CPT-D (Syncra CPT-P, Maximo II CPT-D, Medtronic) по стандартной трансвенозной эндокардиальной методике с имплантацией трех электродов: предсердного электрода в область ушка правого предсердия, правожелудочкового электрода в область межжелудочковой перегородки и левожелудочкового электрода в боковую или заднебоковую ветвь коронарного синуса с расположением кончика электрода в базальных/средних отделах боковой стенки ЛЖ.

В раннем послеоперационном периоде с помощью генератора случайных чисел все пациенты были рандомизированы на две группы. Первая группа больных получила 24-часовую внутривенную инфузию длительно действующего инотропного препарата левосимендана на первые или вторые сутки после имплантации CPT (далее - группа «левосимендан»). Пациенты второй группы были выписаны из стационара после имплантации CPT без введения препарата (далее - группа «контроль»). Группы достоверно не различались по полу, возрасту, ИМТ, количеству больных АГ, ширине комплекса QRS и всем анализируемым признакам.

Наблюдение за пациентами осуществлялось через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации CPT. При каждом визите больного в поликлиническое отделение нашей клиники выполнялась оценка работы CPT с помощью программатора с проведением измерений порогов стимуляции электродов и регулировкой амплитуд импульсов с целью обеспечения полноценного электрического захвата миокарда. Особое внимание уделялось оценке суммарного времени бивентрикулярной стимуляции и поддержанию его на уровне, близком к 100%. В предоперационном периоде и спустя 6 месяцев после операции у всех исследуемых больных проводилась оценка

следующих показателей: ФК ХСН по NYHA, суммарный балл Миннесотского опросника КЖ больных с ХСН, КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, размер ЛП, степень митральной регургитации, уровень proBNP крови.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета программ IBM® SPSS® Statistics (Version 20, 2011). При «симметричном» распределении результаты выражены как арифметическое среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Если распределение не являлось «симметричным», то значения представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения группы «левосимендан» с группой «контроль» использовали дисперсионный анализ или критерий Манна-Уитни. Для оценки изменений внутри групп «левосимендан» и «контроль» через 6 месяцев использовался Т-критерий для парных выборок с расчетом 95% ДИ для разности средних или критерий Уилкоксона для парных выборок. Для описания качественных данных использовались частоты и доли (в %) с указанием 95% ДИ, рассчитанного по методу Уилсона. Для сравнения использовался критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя 6 месяцев после имплантации CPT мы наблюдали клиническое улучшение состояния пациентов обеих групп, что выражалось в виде достоверного снижения ФК ХСН по NYHA, улучшении КЖ (снижении суммарного балла опросника QoL). Также через 6 месяцев после операции в обеих группах наблюдались признаки обратного ремоделирования миокарда, проявлявшиеся в виде улучшения ряда ЭхоКГ показателей: повышении ФВ ЛЖ с $26,5 \pm 6,0\%$ до $31,1 \pm 8,3\%$ ($p=0,038$), снижении степени митральной регургитации с $2,5 \pm 1,3$ до $1,9 \pm 0,9$ ($p=0,002$). Не выявлено динамики по таким показателям, как КДР ЛЖ ($68,7 \pm 3,1$ мм - до операции, $67,8 \pm 9,8$ мм - через 6 месяцев, $p=0,331$), размер ЛП ($47,3 \pm 6,7$ мм - до операции, $45,1 \pm 6,5$ мм - через 6 месяцев, $p=0,059$), однако значимость динамики последнего показателя может измениться при большем числе выборки. Также в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня proBNP крови через полгода после операции. При сравнении между группами «левосимендан» и «контроль» спустя 6 месяцев после имплантации CPT не выявлено различий ни по одному из исследуемых показателей (табл. 1).

При сравнении данных исследования внутри групп были получены следующие результаты. В группе «левосимендан» спустя 6 месяцев после операции в сравнении с исходными данными выявлено только достоверное улучшение качества жизни - суммарный балл QoL опросника снизился с $56,9 \pm 23,0$ до $32,7 \pm 15,1$ ($p=0,020$). Остальные оцениваемые показатели существенно не изменились (табл. 1). У одного пациента в раннем послеоперационном периоде развился пароксизм ФП с выраженной тахисистолой желудочков и

Таблица 1.

Сравнение исследуемых показателей в группах больных исходно и через 6 месяцев после имплантации кардиоресинхронизирующих систем

	Группа «левосимендан»				Группа «контроль»				Всего				P ₁	P ₂
	Исход (n=7)	Через 6 месяцев (n=7)	95% ДИ разности средних	p	Исход (n=7)	Через 6 мес. (n=7)	95% ДИ разности средних	p	Исход (n=14)	Через 6 мес. (n=14)	95% ДИ разности средних	p		
ФК ХСН (по NYHA) Me [ИР] M±SD	3,0 [3,0;3,0]	2,0 [2,0;3,0]		0,059	3,0 [2,0;3,0]	2,0 [1,0;2,0]		0,038	3,0 [2,75;3,0]	2,0 [1,0;3,0]		0,006	0,456	0,209
QoL (баллы) M±SD	56,9±23,0	32,7±15,1	(5,3)-(42,9)	0,020	49,3±21,1	30,1±21,0	(4,8)-(33,7)	0,017	53,1±21,6	31,4±18,4	(11,5)-(31,8)	<0,001	0,534	0,790
КДР ЛЖ (мм) M±SD	68,7±3,1	67,3±3,2	(-0,3)-(3,2)	0,083	69,9±13,9	68,4±13,4	(-5,6)-(8,5)	0,638	68,7±3,1	67,8±9,8	(-1,6)-(4,54)	0,331	0,836	0,827
ФВ ЛЖ (%) M±SD	26,4±6,7	31,2±8,6	(-10,7)-(1,3)	0,103	26,6±5,7	29,0±7,9	(-7,3)-(2,4)	0,267	26,5±6,0	31,1±8,3	(-6,9)-(-0,2)	0,038	0,996	0,634
ЛП (мм) M±SD	49,1±4,3	46,7±4,1	(-0,5)-(5,3)	0,085	45,4±8,3	43,4±8,1	(-2,6)-(6,6)	0,331	47,3±6,7	45,1±6,5	(-0,1)-(4,5)	0,059	0,315	0,360
МР (степень) M±SD	2,3±1,0	1,7±0,7	(-0,1)-(1,3)	0,088	2,7±1,6	2,0±1,2	(0,3)-(1,2)	0,008	2,5±1,3	1,9±0,9	(0,3)-(1,0)	0,002	0,554	0,565
ProBNP, нг/дл Me [ИР]	547,0 [486,0; 8267,0]	1444,0 [162; 1746,0]		0,237	2168,0 [313,5; 4673,0]	1094,0 [224,0; 3442,0]		0,028	1357,5 [328,7; 6062,7]	1269,0 [224,5; 3069,0]		0,019	0,902	0,805

где, ДИ - доверительный интервал; p - достоверность различий внутри групп, p₁ - достоверность различий исходных показателей между группами; p₂ - достоверность различий показателей, полученных через 6 месяцев между группами; ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA; Me - медиана; ИР - интерквартильный размах; QoL - «Quality of Life» Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; M - средняя величина; SD - стандартное отклонение; КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; МР - митральная регургитация; ProBNP - прогормон мозгового натрийуретического пептида

ухудшением гемодинамики, что потребовало выполнения синхронизированной электрической кардиоверсии и последующего назначения антиаритмической терапии.

В группе «контроль» при сравнении исходных показателей с полученными спустя 6 месяцев наблюдения выявлена следующая динамика: снизился ФК ХСН по NYHA, улучшилось качество жизни, уменьшилась степень митральной регургитации и уровень proBNP крови (табл. 1). У одного из пациентов спустя 1 месяц после операции зафиксировано развитие ФП с тахисистолией желудочков и снижением суммарного времени бивентрикулярной стимуляции, рефрактерной к медикаментозной антиаритмической терапии, что потребовало выполнения радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения через 3 месяца после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сочетанное применение методики СРТ и инотропных препаратов слабо и односторонне освещено в современной медицинской литературе и касается в основном лечения пациентов с далеко зашедшей или терминальной ХСН. Sanjoy Bhattacharya et al. оценили роль СРТ у пациентов с тяжелой ХСН, требующей инотропной терапии [10]. Проанализировав ретроспективные данные, авторы исследования категоризировали всех пациентов с имплантированными СРТ на 3 группы: 1) пациенты, никогда не получавшие инотропную терапию, 2) пациенты, которым инотропные препараты были отменены до имплантации СРТ, 3) пациенты, получавшие инотропную терапию в момент имплантации СРТ. Результаты сравнения показали, что наихудшая динамика ХСН и наиболее низкая выживаемость отмечена в группе пациентов с тяжелой ХСН, находящихся на постоянной инфузии инотропных препаратов. Y.Konstantino et al. проанализировали роль срочной имплантации СРТ у 10 пациентов с ишемической кардиомиопатией и замедлением внутрижелудочкового проведения с декомпенсированной ХСН, требующей инотропной терапии [11].

По данным ретроспективного исследования, выполненного P.J.Cowburn et al., из 10 инотропзависимых пациентов с СРТ 3 больных погибли, а 1 была выполнена трансплантация сердца в течение 1 года наблюдения [12]. Суммируя результаты этих работ можно констатировать низкую выживаемость инотропзависимых пациентов, несмотря на проводимую комбинированную терапию. Поэтому текущие рекомендации не поддерживают имплантацию СРТ у этой когорты пациентов, несмотря на скудность рандомизированных клинических данных в этой области [9]. Вместе с тем, некоторые авторы отмечают, что худшие результаты СРТ у инотропзависимых больных, вероятнее всего, связаны с более тяжелым течением ХСН и далеко зашедшими и зачастую необратимыми изменениями в миокарде, крайне низкой его сократительной способностью, требующей назначения инотропных препаратов [10]. У данной группы больных декомпенсация ХСН уже переступила тот рубеж, за пределами

которого СРТ неэффективна. Оценка роли инотропных препаратов как возможного потенцирующего фактора, стимулирующего обратное remodelирование миокарда и повышающего вероятность ответа на СРТ, в доступной медицинской литературе нами не найдено.

Особенностями нашего исследования были его проспективность (в противоположность приведенным ранее источникам), использование СРТ как первого этапа, а инфузии левосимендана в качестве второго этапа терапии, исследование только больных с ДКМП и исключение пациентов с ишемической кардиомиопатией, проведение исследования в группе больных с «классическими» показаниями к СРТ.

Левосимендан, являясь кальциевым сенситизатором [13], увеличивает чувствительность тропонина С к ионам кальция. Это позволяет улучшить контрактильность миокарда без повышения внутриклеточной концентрации кальция или компрометации диастолического расслабления. Краткосрочное назначение препарата быстро улучшает сердечный выброс и снижает давление наполнения камер сердца лишь с небольшим приростом частоты сокращений [14], а также ведет к более выраженному улучшению гемодинамики по сравнению с добутамином и более низкой летальности на протяжении 6-месячного наблюдения [15].

Основной идеей, побудившей нас к проведению исследования, был вопрос, способен ли левосимендан потенцировать процессы обратного remodelирования миокарда у пациентов с уже имплантированными СРТ и, таким образом, улучшить результаты кардиоресинхронизации. Однако, как показывают полученные нами результаты, пациенты, получавшие левосимендан, не продемонстрировали значимых улучшений оцениваемых показателей (как клинических, так и эхокардиографических) по сравнению с контрольной группой спустя 6 месяцев наблюдения. Данный факт вряд ли можно связать с малочисленностью сравниваемых групп, так как достоверных различий не получено ни по одному показателю ($p > 0,05$).

Динамика разных показателей внутри групп за 6 месяцев наблюдения потенциально может быть связана с влиянием левосимендана, однако, из-за малого числа наблюдений об этом нельзя судить наверняка. Улучшение показателей во всей исследуемой когорте ($n=14$) спустя 6 месяцев наблюдения в сравнении с исходными данными можно связать с жестким отбором кандидатов с абсолютными показаниями (1А класс) к имплантации СРТ, широкими комплексами QRS (140-200 мс), отсутствием выраженного фиброза в области боковой стенки ЛЖ в месте предполагаемой имплантации электрода. Лимитирующими факторами нашего исследования можно считать малочисленность основной и контрольной групп, сравнительно короткий (6 месяцев) период наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двадцатичетырехчасовая внутривенная инфузия длительно действующего инотропного препарата левосимендан не оказывает влияния на процесс обратного remodelирования миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной

недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA, блокадой левой ножки пучка Гиса, широкими комплексами QRS и имплантированным устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Процесс

улучшения клинических и эхокардиографических показателей у этой группы больных, по всей видимости, связан только с ресинхронизирующим влиянием имплантированного устройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strickberger S.A., Conti J., Daoud E.G. et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the council on clinical cardiology subcommittee on electrocardiography and arrhythmias and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group, in collaboration with the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2005; 111:2146-2150
2. Yu C.M., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013 // *Eur Heart J*. 2013; 34(19):1396-1403.
3. Cleland J., Tageldien A., Buga L. et al. Should we be trying to define responders to cardiac resynchronization therapy? // *J Am Coll Cardiol Img*. 2010;3(5):541-549.
4. Richardson M., Freemantle N., Calvert M.J. et al. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterised by dyssynchrony: a predefined analysis from the CARE-HF trial // *Eur Heart J*. 28 2007:1827-1834.
5. Whinnett Z.I., Davies J.E., Willson K. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay // *Heart*. 92 2006:1628-1632.
6. Gervais R., Leclerc C., Shankar A. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial // *Eur J Heart Fail*. 11 2009:699-705.
7. Bax J.J., Goresan III J. Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy: Results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) Study in Perspective // *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21)
8. Yu C.M., Fung J.W., Zhang Q. et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure // *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S42-6.
9. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // *Eur Heart J*. 2013; 34, 2281-2329.
10. Bhattacharya S., Abebe K., Simon M. et al. Role of cardiac resynchronization in end-stage heart failure patients requiring inotrope therapy // *J Card Fail*. 2010 December ; 16(12): 931-937.
11. Konstantino Y., Iakobishvili Z., Arad O. et al. Urgent cardiac resynchronization therapy in patients with decompensated chronic heart failure receiving inotropic therapy. A case series. // *Cardiology*. 2006;106:59-62.
12. Cowburn P.J., Patel H., Jolliffe R.E. et al. Cardiac resynchronization therapy: an option for inotrope-supported patients with end-stage heart failure? // *Eur J Heart Fail*. 2005; 7:215-7.
13. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M., et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium // *Circulation*. 1998; 98: 2141-2147.
14. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure // *Circulation*. 2000; 102: 2222-2227.
15. Follath F., Cleland J.G., Just H., et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial // *Lancet*. 2002; 360: 196-202.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ПРОЦЕСС ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛЯТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ СИСТЕМ

Р.В.Марченко, С.С.Дурманов

С целью оценки влияния левосимендана на процесс обратного ремоделирования миокарда у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в исследование было включено 14 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющие показания для СРТ. Средний возраст больных составил 55,4±7,6 лет, среди них было 4 (28,6%) мужчин. Индекс массы тела пациентов (ИМТ) - 30,2 [29,2; 39,6]. ФК ХСН по NYHA - 3,0 [2,75; 3,0]. Из сопутствующей патологии артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 6 (42,9%) пациентов. Средний балл Миннесотского опросника качества жизни (КЖ) больных с ХСН был 53,1±21,6. Ширина комплексов QRS - 160 мс [150; 185]. Эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели пациентов: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 69,3±9,7 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 26,5±6,0%, размер левого предсердия (ЛП) 47,3±6,6 мм, степень митральной регургитации (МР) 2,5±1,3. Уровень proBNP крови - 1357,5 нг/дл, [328,7; 6062,7]. Пациенты с персистирующей, длительно персистирующей и хронической формами ФП/ТП исключались из исследования.

Всем больным, включенным в исследование, была выполнена имплантация СРТ-Р или СРТ-D. В раннем послеоперационном периоде с помощью генератора случайных чисел все пациенты были рандомизированы на две группы. Первая группа больных получила 24-часовую внутривенную инфузию длительно действующего инотропного препарата левосимендан на первые или вторые сутки после имплантации СРТ (далее - группа «левосимендан»). Пациенты второй группы были выписаны из стационара после имплантации СРТ без вве-

дения препарата (далее - группа «контроль»). Группы достоверно не различались по полу, возрасту, ИМТ, количеству больных АГ, ширине комплекса QRS и всем анализируемым признакам. Наблюдение за пациентами осуществлялось через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации СРТ.

Спустя 6 месяцев после имплантации СРТ в обеих группах наблюдали достоверное снижения функционального класса (ФК) ХСН по NYHA, улучшение КЖ, повышение ФВ ЛЖ до $31,1 \pm 8,3\%$ ($p=0,038$), снижение степени МР до $1,9 \pm 0,9$ ($p=0,002$), снижение уровня проBNP крови. Не выявлено динамики КДР ЛЖ и размера ЛП. В группе «левосимендан» спустя 6 месяцев после операции в сравнении с исходными данными выявлено только достоверное улучшение качества жизни - суммарный балл QoL опросника снизился с $56,9 \pm 23,0$ до $32,7 \pm 15,1$ ($p=0,020$). В группе «контроль» спустя 6 месяцев наблюдения выявлена следующая динамика: снизился ФК ХСН по NYHA, улучшилось КЖ, уменьшилась степень МР и уровень проBNP крови.

Таким образом, внутривенная инфузия длительно действующего инотропного препарата левосимендан не оказывает влияния на процесс обратного ремоделирования миокарда у пациентов с ДКМП, ХСН II-IV ФК по NYHA, блокадой левой ножки пучка Гиса, широкими комплексами QRS и имплантированными устройствами для СРТ. Процесс улучшения клинических и ЭхоКГ показателей у этой группы больных, по всей видимости, связан только с ресинхронизирующим влиянием имплантированного устройства.

ASSESSMENT OF EFFECT OF LEVOSIMENDAN ON REVERSE CARDIAC REMODELING IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AFTER IMPLANTATION OF SYSTEMS FOR CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

R.V. Marchenko, S.S. Durmanov

To assess the effect of Levosimendan on reverse cardiac remodeling in patients with implanted devices for cardiac resynchronization therapy (CRT), 14 patients aged 55.4 ± 7.6 years (4 men; 28.6%) with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure (CHF) having indications to CRT were included into the study. The mean body mass index was 30.2 kg/m^2 [29.2 ; 39.6 kg/m^2]; class of CHF (NYHA): 3.0 [2.75 ; 3.0]. The concomitant arterial hypertension was found in 6 patients (42.9%). The mean MLHFQ score (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) was 53.1 ± 21.6 . The mean QRS width was 160 ms [150 ; 185]. Echocardiographic parameters of the study subjects were as follows: end diastolic diameter of the left ventricle: $69.3 \pm 9.7 \text{ mm}$; left ventricular ejection fraction (LV EF): $26.5 \pm 6.0\%$, left atrium size: $47.3 \pm 6.6 \text{ mm}$; degree of mitral regurgitation: 2.5 ± 1.5 . The blood proBNP level was $1,357.5 \text{ ng/dl}$ [328.7 ; $6,062.7$]. Patients with persistent, long-standing persistent, and chronic atrial fibrillation/flutter were excluded from the study.

Implantation of devices for CRT P or CRT D was performed in all study subjects. In the early post-operation period, the study subjects were randomized into two treatment groups using a random number generator. The first group subjects received 24 hour intravenous infusion of a long-acting inotropic agent Levosimendan on the first or second day after the CRT device implantation (Group Levosimendan). The patients of the other group were discharged after implantation of CRT device without administration of the medication (Control group). The study groups had similar gender, age, body mass index, prevalence of concomitant atrial hypertension, QRS width, and all analyzed parameters. The patients were examined 1, 3, and 6 months after implantation of CRT devices.

Six months following implantation of CRT devices, a significant improvement of CHF functional class (NYHA), improvement of quality of life, increased LV EF to $31.1 \pm 8.3\%$ ($p=0.038$), less mitral regurgitation of 1.9 ± 0.9 ($p=0.002$), and a decrease in blood proBNP were observed in both groups. No changes in the end diastolic diameter of the left ventricle and the left atrium size were seen. In the Levosimendan group 6 months after implantation, only a significant improvement of quality of life occurred as compared with baseline: the quality of life (QoL) aggregate score decreased from 56.9 ± 23.0 to 32.7 ± 15.1 ($p=0.020$). In the control group 6 months after implantation, the following changes were revealed: CHF functional class improved, the quality of life improved, the degree of mitral regurgitation and the blood proBNP level decreased.

Thus, intravenous infusion of a long-acting inotropic agent Levosimendan has no effect on reverse cardiac remodeling in the patients with dilated cardiomyopathy, CHF Class II IV (NYHA), LBBB, wide QRS complex, and implanted devices for CRT. The Improvement of clinical and echocardiographic parameters in these patients is likely to be related only to the resynchronization effect of implanted devices.