

на правах рукописи

Глушко Людмила Александровна
Хроническая ресинхронизирующая терапия: мета-анализ
современных клинических исследований и отдаленные результаты
применения

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



16 МАЯ 2013

Москва – 2013

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении “Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева” РАМН.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
академик РАН и РАМН
Доктор медицинских наук,
профессор

Бокерия Лео Антонович

Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Драпкина Оксана Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М Сеченова Министерства здравоохранения РФ (специальность «кардиология» – 14.00.06).

Ключников Иван Вячеславович - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения ИБС и мининвазивной коронарной хирургии ФГБУ “ НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева” РАМН (специальность «кардиология» – 14.00.06).

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится 31 мая 2013 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулев РАМН (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан 30 апреля 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В последнее время, все больше внимания уделяется исследованиям по применению СРТ у пациентов с симптомами ХСН. Наиболее часто для диагностики и стратификации функциональных классов (ФК) сердечной недостаточности используется классификация NYHA. Следует отметить, что данный подход обладает рядом недостатков (субъективность при применении различными медицинскими специалистами, отсутствие объективного учета толерантности к физическим нагрузкам). Применение функциональных проб с физической нагрузкой могут существенно снизить влияние данных неблагоприятных недостатков. В частности, доказано, что применение теста шестиминутной ходьбы обладает значительной прогностической ценностью и позволяет оценить уровень функционального ухудшения у пациентов с ХСН.

Однако, в ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), посвященных применению СРТ нами отмечено нарушение соотношения между заявленными функциональными классами СН по NYHA и базовыми результатами теста 6-минутной ходьбы. Таким образом, актуальным вопросом в оценке результатов применения ресинхронизирующей терапии по данным современных клинических исследований, является стандартизация их согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой на ФК ХСН по NYHA и проведения их дальнейшего мета-анализа.

В связи с вышеизложенным сформулирована цель исследования.

Цель и задачи научного исследования.

Цель: проведение стандартизации РКИ согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой на ФК ХСН по NYHA и мета-анализа отдаленных результатов применения ресинхронизирующей терапии. Для решения

заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить диапазон между минимально и максимально допустимыми значениями исходных результатов теста с 6-минутной ходьбой для каждого РКИ.

2. Провести пересмотр РКИ на предмет принадлежности в них пациентов к функциональному классу хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA.

3. Разработать критерии включения РКИ в мета-анализ.

4. Оценить отдаленные результаты применения ресинхронизирующей терапии в отобранных РКИ : по общей летальности, числу повторных госпитализаций, по показателям толерантности к физической нагрузке согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой, максимальному потреблению крови кислорода), качеству жизни).

5. Резюмировать возможность применения сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с различными ФК хронической сердечной недостаточности.

Для реализации поставленных задач проведен статистический анализ 8935 клинических случаев, в число которых также вошло 60 собственных наблюдений (прооперированные пациенты в отделении хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева» РАМН).

Научная новизна.

В настоящей работе впервые в мировой практике проведена стандартизация рандомизированных контролируемых исследований согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой на функциональные классы ХСН по классификации NYHA и выявлена систематическая ошибка проведенных ранее мета-анализов, посвященных оценке результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у

пациентов с сердечной недостаточностью. С учетом данной стандартизации выполнен пересмотр и обновленный мета-анализ по оценке отдаленных результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии. Впервые в России описан собственный 5-летний опыт применения сердечной ресинхронизации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отделении хирургического лечения интерактивной патологии. Также, впервые в России разработан Единый Регистр пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости, позволяющий проводить мониторинг эффективности и безопасности хирургического лечения нарушений ритма сердца и проводимости. Научные руководители диссертации – Академик РАН и РАМН Лео Антонович Бокерия, ведущий научный сотрудник – д.м.н., профессор Ольга Леонидовна Бокерия.

Практическая значимость.

На примере данных мировой литературы и собственного клинического опыта ФГБУ “НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева” РАМН подтверждена клиническая эффективность и безопасность применения хронической ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности любой степени тяжести. Отражена важная роль применения теста с 6-минутной ходьбой в стратификации функциональных классов хронической сердечной недостаточности. Предложена оптимизация оценки отдаленных результатов применения ресинхронизирующей терапии в рамках Единого Регистра пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости.

Положения, выносимые на защиту

1.С целью стандартизации РКИ, оценивающих отдаленные результаты применения СРТ, на ФК ХСН по НУНА целесообразно ориентироваться на количественный показатель- исходный результат теста с 6-минутной

ходьбой.

2. Стандартизация и пересмотр РКИ перед проведением мета-анализа позволяет снизить риск возникновения его систематических ошибок.

3. Применение сердечной ресинхронизирующей терапии эффективно и безопасно вне зависимости от ФК ХСН.

4. Для оценки отдаленных результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии целесообразно ведение федеральных регистров пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости.

Практическая реализация результатов работы

Подтверждена на примере мировых данных и собственного клинического опыта ФГБУ “НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева” РАМН безопасность и клиническая эффективность применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности любой степени тяжести. Отражена важная роль применения теста с 6-минутной ходьбой в стратификации функциональных классов хронической сердечной недостаточности. Предложена оптимизация оценки отдаленных результатов применения ресинхронизирующей терапии в рамках Единого Регистра пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 14 ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых в мае 2010 г.г. (г. Москва); 17 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в ноябре 2011 г. (г. Москва); 60 Международном конгрессе Европейского Общества Сердечно-Сосудистых и Эндоваскулярных Хирургов в мае 2011 г. (г. Москва).

Публикации результатов исследования

По теме работы опубликовано 11 печатных работ – 8 статей и 3 тезиса докладов и сообщений.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 32 рисунка, 9 диаграмм и 5 таблиц, ссылки на 26 отечественных и 114 зарубежных литературных источников. Диссертация изложена на русском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В данной работе проанализирована эффективность и безопасность применения ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН. Работа выполнялась в два этапа. I этапом выполнен ретроспективный анализ результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью в ФГБУ “НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева” РАМН. Вторым этапом проведен обновленный мета-анализ результатов применения хронической сердечной ресинхронизирующей терапии.

Клиническая характеристика пациентов

С 2007 по 2012 год методом хронической сердечной ресинхронизирующей терапии (изолированно или в сочетании с кардиоверсией-дефибрилляцией (СРТ-Д)) пролечено 60 пациентов с ХСН и типичными показанием для имплантации устройств СРТ. Из них 42 (70%)- мужского пола, 18 (30%)- женского. Возраст пациентов варьировал от 2 до 75 лет (средний возраст -53,6±14,7).

Этиология ХСН отражена на диаграмме 1.

Исходно 11 пациентов находились во II ФК ХСН по NYHA, 43 – в III ФК ХСН по NYHA, 5 – в IV ФК ХСН по NYHA.

Этиология хронической сердечной недостаточности

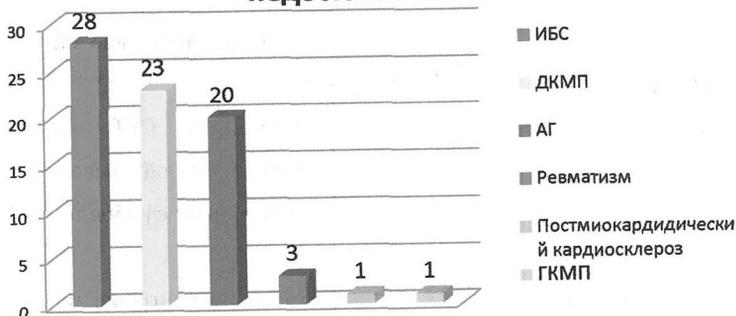


Диаграмма 1. Причины хронической сердечной недостаточности у исследуемых пациентов (n=60).

Все пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии по поводу хронической сердечной недостаточности (и-АПФ (периндоприл, лизиноприл), β -адреноблокаторы (карведилол, метапролол, бисопролол), мочегонная терапия (фуросемид, спиронолактон), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмическая терапия (кордарон), антиагреганты (аспирин), антикоагулянты (варфарин, фраксипарин).

Начиная с августа 2007 года в отделении хирургического лечения интерактивной патологии имплантируются устройства для проведения ресинхронизирующей терапии.

Для оценки эффективности применения СРТ анализировались стандартные эхокардиографические параметры, ширина комплекса QRS, изменение функционального класса ХСН по NYHA до- и после операции. Безопасность применения ресинхронизирующей терапии оценивали по числу осложнений в послеоперационном периоде.

Литературный поиск всех статей по применению СРТ проводился в следующих базах данных с 1980 по 2011 годы: MEDLINE, Medscape, Pubmed, а также Web-сайты, посвященные клиническим исследованиям (Clinical Center, National Institutes of Health, ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, www.theheart.org).

Критерии включения РКИ в мета-анализ:

- РКИ, включающие пациентов с СН и ФВЛЖ $\leq 40\%$, вне зависимости от исходного уровня ФК ХСН по NYHA;
- РКИ, сравнивающие СРТ с отсутствием СРТ, изолированной правожелудочковой стимуляцией, изолированной левожелудочковой стимуляцией, изолированной кардиоверсией-дефибрилляцией и в сочетании с СРТ;
- РКИ, содержащие данные о количестве госпитализаций по поводу СН, изменении в ФВЛЖ или изменениях функционального состояния (качество жизни, результаты теста с 6-минутной ходьбы), общей летальности;
- РКИ, включающие более 30 пациентов.

Конечные точки исследования.

Первичные:

- ✓ Общая летальность

Вторичные:

- ✓ Госпитализации по поводу сердечной недостаточности; результаты теста с 6-минутной ходьбой (6-MWT), м; показатели максимального потребления кислорода, мл/кг/мин; показатели качества жизни (согласно Миннесотскому опроснику оценки качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, шкала от 0 до 105). Более низкие значения данного показателя свидетельствовали о более высоком качестве жизни пациентов.

Всего в мета-анализ было включено 21 РКИ общей численностью пациентов 8875 (диаграмма 2).

Следует отметить, что все проанализированные РКИ были зарубежными, поскольку, к сожалению, в РФ не существует ни одного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности применения ресинхронизирующей терапии. Продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде варьировала от 4 нед. до 40 мес. (диаграмма 3).

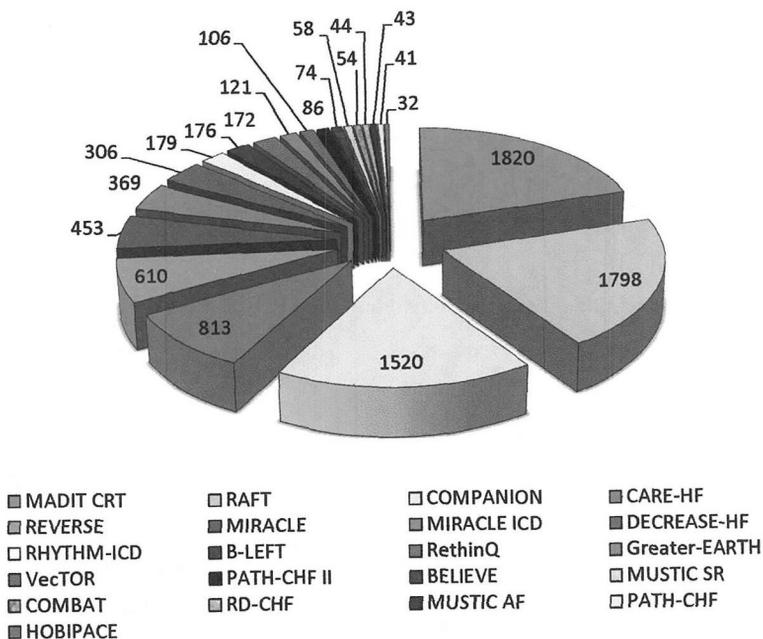


Диаграмма 2. Общая численность пациентов и РКИ, включенных в мета-анализ.

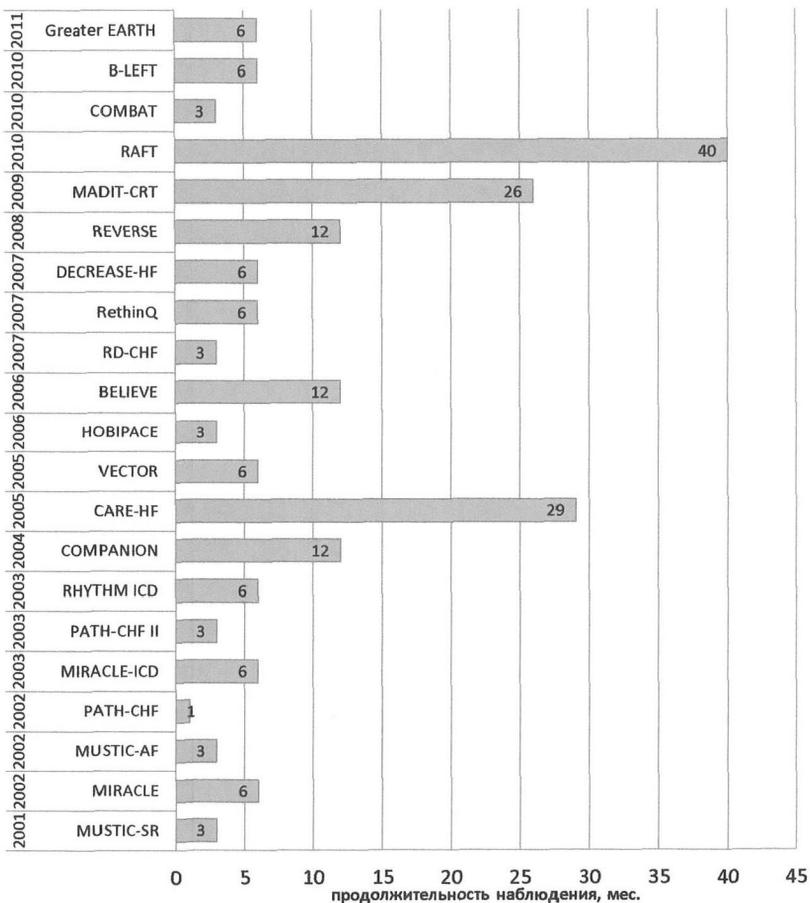


Диаграмма 3. Продолжительность наблюдения (мес.) за пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавшими сердечную ресинхронизирующую терапию, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Методы исследования больных

Дооперационно все пациенты были обследованы физикально (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) и инструментально (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ с тканевой доплерографией).

Статистические методы обработки результатов.

Статистическая обработка данных при ретроспективном анализе применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (расчет средних величин, стандартного отклонения, коэффициента корреляции) проводился с использованием программы Excel, полученные данные далее анализировали в программе Meta-analysis Comprehensive V.2.0 (США) для статистического анализа непрерывных величин (путем расчета стандартизированной разницы средних с 95% доверительным интервалом). Расчет диапазона допустимых значений результата теста с 6-минутной ходьбой для РКИ с 2 ФК по NYHA рассчитывался с помощью системы линейных уравнений с 2 неизвестными.

Для дихотомических исходов (летальность и госпитализации по поводу СН), рассчитывался показатель отношения рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Показатели отношения рисков рассчитывали по модели фиксированных эффектов. Непрерывные показатели (результаты теста с 6-минутной ходьбой, показатели максимального потребления крови кислорода, показатели качества жизни) оценивались по модели случайных величин.

Также, определялся коэффициент гетерогенности I^2 . $I^2 > 50\%$ - свидетельствовал о статистической гетерогенности (неоднородности) исследуемых групп. Стратификация функциональных классов ХСН проводилась согласно классификации NYHA по применению 6-MWT (за

6 мин пациенты с ХСН I ФК способны пройти от 426 до 550 м, с ХСН II ФК – от 300 до 425 м, с ХСН III ФК – от 150 до 300 м, а с ХСН IV ФК – менее 150 м).

Программа Meta-analysis Comprehensive, V.2.0 использовалась для вычисления статистических показателей и построения метаграфа.

Результаты исследования и обсуждение

Первый этап: ретроспективный анализ результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью в НИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева.

37 пациентам (61,6%) имплантированы устройства для проведения ресинхронизирующей терапии изолированно (Medtronic InSync III 8042) и 23 (37,4%) больным в связи с наличием желудочковой тахикардии и сердечно-легочной реанимации в анамнезе имплантированы устройства СРТ-Д (Medtronic InSync III Protect).

Нарушения проводимости в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса встречались у 23 пациентов (38,3%), атриовентрикулярной блокады II-III степеней – у 5 пациентов (8,3%). Сопутствующие нарушения ритма сердца были представлены следующим образом: постоянная форма фибрилляции предсердий – 14 пациентов (23,3%), персистирующая форма фибрилляции предсердий – 1 (1,6%) пациент, пароксизмальная форма ФП – у 9 больных (15 %), пароксизмальная форма ТП – у 6 пациентов (10%), пароксизмальная ЖТ наблюдалась у 18 (30%).

Пациентам с пароксизмальной формой трепетания предсердий в 100% случаев было выполнено электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция правого нижнего перешейка.

11 пациентам из 23 (47,8%) с фибрилляцией предсердий после имплантации устройств СРТ/СРТ-Д была выполнена радиочастотная абляция АВ-узла для оптимальной работы имплантированных

устройств и контроля частоты сердечных сокращений.

Оценка эффективности применения хронической ресинхронизирующей терапии проводилась исходя из динамики различных показателей эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка-ФВ ЛЖ, КСР - конечно-систолический размер, КДР - конечно-диастолический размер, КСО - конечно-систолический объем, КДО - конечно-диастолический объем), электрокардиографии (ширина комплекса QRS) до и после имплантации устройств СРТ/СРТ-Д.

На фоне СРТ, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после вмешательства (период наблюдения за пациентами колебался от 0,5 до 59 мес. (в среднем - $25,9 \pm 17,3$ мес.) отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение ЭхоКГ и ЭКГ показателей ФК ХСН по NYHA.

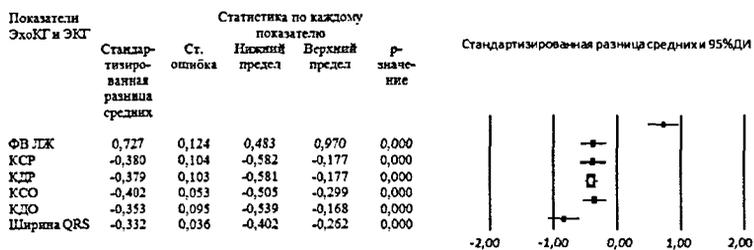


Рис. 1. Метаграф по оценке показателей ЭхоКГ и ЭКГ у пациентов с СН II-IV ФК по NYHA до и после имплантации СРТ/СРТ-Д. Значения стандартизированной разности средних ФВ ЛЖ > 0 , КСР, КДР, КСО, КДО и ширины комплекса QRS < 0 свидетельствуют о положительном влиянии применения СРТ/СРТ-Д у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ширина комплекса исходно QRS варьировала от 100 до 220 мс (средняя $149 \pm 22,4$ мс). После проведения СРТ ширина комплекса QRS уменьшилась и составила в среднем - $132 \pm 15,6$. По данным ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка варьировала от 17 до 69% (средняя-

33,9%±11,0). После имплантации СРТ/СРТ-Д устройств ФВЛЖ возросла и составила в среднем 42,4%±12,2). У 46 (76%) пациентов отмечалось улучшение на один ФК, у 7 (11%) пациентов клиническое состояние улучшилось на два ФК.

Осложнения.

У 51 пациентов (85%) пери- и постимплантационных осложнений не наблюдалось. Отмечались осложнения в виде нагноения ложа стимулятора, проблемы с электродами (дислокация), что потребовало реимплантации устройств СРТ/СРТ-Д, электродов, истощение батарей ЭКС. Общая летальность составила 6,6 % (4 пациента), обусловлена прогрессирующим хронической сердечной недостаточности.

Второй этап: мета-анализ результатов применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности.

Рассчитанные диапазоны показателей теста с 6-минутной ходьбой (6-MWT min, 6-MWT, max) пациентов 21 РКИ отражены в таблице 1.

Желтым цветом в таблице выделены исследования, которые не вошли в диапазон рассчитанных должных показателей результата теста с 6-минутной ходьбой исходя из отраженных функциональных классов ХСН.

С учетом вышесказанного, становится ясным, что в данных исследованиях наиболее объективно представлены результаты 6-MWT (количественный показатель) по сравнению с ФК по NYHA (качественный показатель). В связи с этим, обоснована необходимость пересмотра всех РКИ на предмет ФК СН по NYHA с учетом указанных средних величин 6-MWT и проведения обновленного мета-анализ РКИ.

Таблица 1.

Название РКИ	Год	Период наблюдения (месяцы)	Общее количество пациентов	I ФК (%)	II ФК (%)	III ФК (%)	IV ФК (%)	Исходные результаты 6-МWT, м	6-MWT min, м	6-MWT max, м
MUSTIC-SR	2001	3	58	0	0	100	0	350±109	151	300
MIRACLE	2002	6	453	0	0	90,5	9,5	298±136	137	286
MUSTIC-AF	2002	3	43	0	0	100	0	329±85	151	300
PATH-CHF	2002	1	41	0	0	85	15	357±20	128	277
MIRACLE-ICD	2003	6	369	0	0	88,5	11,5	243±124	134	283
PATH-CHF II	2003	3	86	0	32,5		67,5	407±81	49	199
RHYTHM ICD	2003	6	179	1,5	5,5	87	6,5	284±136	154	302
COMPANION	2004	12	1520	0	0	85	15	264	128	277
CARE-HF	2005	29	813	0	93,5	6,5	0	-	-	-
VecTOR	2005	6	106	0	29	65	6	-	-	-
HOBIPLACE	2006	3	32	0	0	100	0	-	-	-
BELIEVE	2006	12	74	0	37,5	62,5	0	-	-	-
RD-CHF	2007	3	44	0	0	100	0	324	151	300
RethinQ	2007	6	172	0	0	100	0	300±97	151	300
DECREASE-HF	2007	6	306	0	0	97,5	2,5	-	-	-
REVERSE	2008	12	610	17,5	82,5	0	0	390±127	323	447
MADIT-CRT	2009	26	1820	15	85	0	0	366	320	444
RAFT	2010	40	1798	0	80	20	0	353±108	271	400
COMBAT	2010	3	32	0	16,5	52	31,5	-	-	-
B-LEFT	2010	6	176	0	0	93,5	6,5	304,5±119	141	290
Greater EARTH	2011	6	121	69,4		30,6		363±72,3	104	283

Таблица 2. В таблице 2 указаны РКИ, которые требуют пересмотра по результатам проведенных выше расчетов.

РКИ	Текущий ФК ХСН по NYHA	Предлагаемый ФК ХСН по NYHA, учитывая показатель (6-MWT)
MUSTIC-SR	III	II
MIRACLE	III-IV	III
MUSTIC-AF	III	II
PATH-CHF	III-IV	II
B-LEFT HF	III-IV	II
RD-CHF	III	II
PATH-CHF II	II-IV	II
Greater-EARTH	I-IV	II

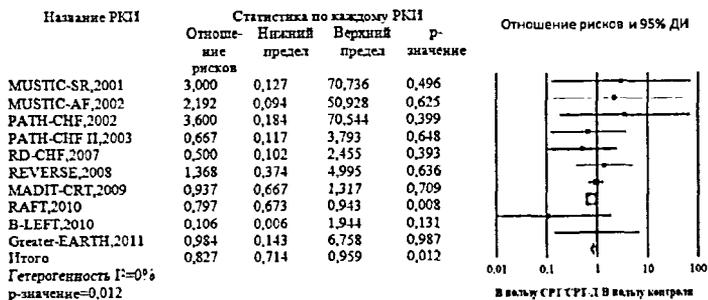
Пациенты в РКИ были распределены следующим образом : 4797 пациентов с ФК I/II по NYHA, 4078 пациентов с ФК III/IV по NYHA.

Результаты мета-анализа применения СРТ/СРТ-Д у больных с хронической сердечной недостаточностью.

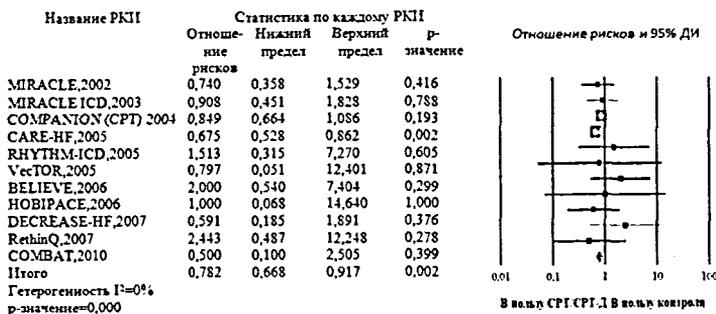
Был проведен мета-анализ общей летальности, числа госпитализаций, результатов теста с 6-минутной ходьбой, показателей максимального потребления крови кислорода, показателей качества жизни . *СРТ и СРТ-Д у пациентов любого ФК по NYHA достоверно снижают летальность* (ОР у пациентов I-II ФК по NYHA составили 0,827 и (ДИ 95%: 0,714-0,959), $p=0,012$ (рисунок 2А); ОР у пациентов III-IV ФК по NYHA составили 0,782 (ДИ 95%: 0,668-0,917), $p=0,002$ (рисунок 2Б)). Анализируемые параметры были статистически однородны (показатель гетерогенности $I^2=0\%$). (рис.2А,Б).

Показатели числа повторных госпитализаций снижались при применении СРТ у пациентов всех ФК ХСН по NYHA, и при применении СРТ-Д у пациентов со слабовыраженной ХСН, однако не было отмечено существенное различие в количествах госпитализаций пациентов с тяжелой

ХСН при применении СРТ-Д по отношению к контролю ($p=0,721$) (рис. 3 А-Г).

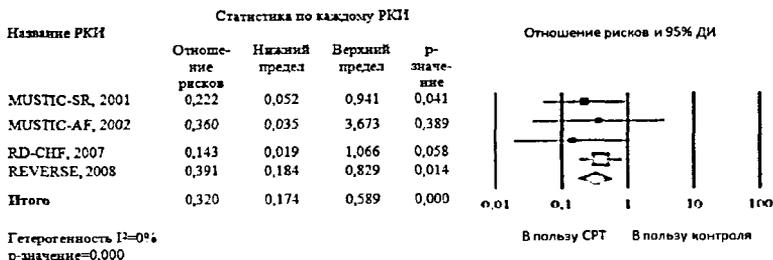


А

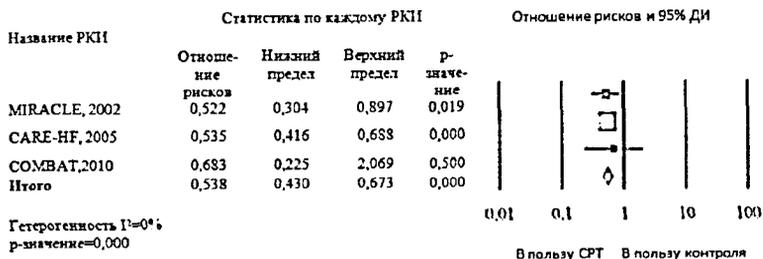


Б

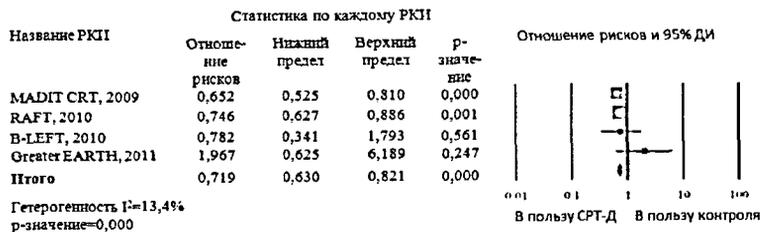
Рис.2 Влияние СРТ/СРТ-Д на показатели общей летальности у пациентов I-II ФК (А), у пациентов III-IV ФК ХСН по NYHA (Б)



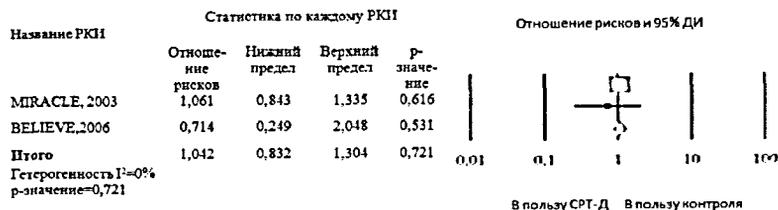
А.



Б.



В.



Г.

Рис.3 Влияние СРТ на показатели госпитализации пациентов I-II ФК (А) и у пациентов III-IV ФК ХСН по NYHA (Б). Влияние СРТ-Д на показатели госпитализации пациентов I-II ФК (В) и у пациентов III-IV ФК ХСН по NYHA (Г).

СРТ и СРТ-Д у пациентов любого ФК по NYHA повышают толерантность к физической нагрузке (в частности, теста с 6-минутной ходьбой) (стандартизированная разница средних у пациентов составило 0,420 (ДИ 95%: 0,337; 0,503)) и максимальное потребление кислорода крови (стандартизированная разница средних составила 0,137 (ДИ 95% 0,003; 0,562)).

Отрицательные значения стандартизированной разницы средних

свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов после СРТ/СРТ-Д. В данном случае стандартизированная разница средних составила $-0,370$ (ДИ 95%: $-0,453; -0,287$)).

Отношение рисков числа повторных госпитализаций статистически достоверно снижаются через 3, 12 и более месяцев включительно и составили $0,373$ (95% ДИ : $0,174; 0,798$), p -значение = $0,011$ и $0,636$ (95% ДИ: $0,535; 0,756$), p -значение = $0,000$ соответственно.

Стандартизированная разница средних величин результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХСН через 3, 6, 12 и более месяцев статистически достоверно повышается и составила $0,448$ (95% ДИ : $0,024; 0,872$), p -значение = $0,039$, $0,407$ (95% ДИ: $0,079; 0,734$), p -значение = $0,015$ и $0,459$ (95% ДИ : $0,032; 0,885$), p -значение = $0,035$ соответственно.

Стандартизированная разница средних величин результатов качества жизни у пациентов с ХСН статистически достоверно улучшается через 6, 12 и более месяцев и составила $-0,365$ (95% ДИ : $-0,709; -0,022$), p -значение = $0,037$ и $-0,317$ (95% ДИ: $-0,514; -0,119$), p -значение = $0,002$ соответственно.

Стандартизированная разница средних величин результатов качества жизни у пациентов с ХСН статистически достоверно улучшается только через 12 и более месяцев и составила $1,440$ (95% ДИ: $0,709; 2,172$), p -значение = $0,000$.

Осложнения встречались только в 6,6% случаев и были связаны с механическими осложнениями (3,2%), дисфункцией устройства (1,9%), проблемами с электродами (6,2%), инфекциями (1,4%), интраоперационной летальностью (0,3%).

ВЫВОДЫ

1. Расчет минимально и максимально допустимых значений исходных результатов теста с 6-минутной ходьбой позволил провести

стандартизацию РКИ на ФК ХСН по НУНА. С помощью программы Meta-analysis Comprehensive V.2.0” проведен мета-анализ 21 РКИ по модели фиксированных эффектов и случайных величин.

2. Показатель величины функционального класса СН по НУНА, используемый в РК определялся субъективно, на усмотрение исследователей, в связи с чем целесообразно использовать тест с 6-минутной ходьбой, с учетом которого 1022 пациента (в 8 РКИ) перешли из III-IV во II ФК ХСН, что увеличивает мощность доказательной базы эффективности применения ресинхронизирующей терапии у пациентов со слабовыраженной СН и коррелирует с рекомендациями ESC 2010.
3. Согласно данным мета-анализа общая летальность пациентов с имплантированными СРТ/СРТ-Д не увеличивается по сравнению с контролем в течение длительного времени (в нашем случае был изучен период от 1 до 40 месяцев после имплантации устройств СРТ).
4. По числу повторных госпитализаций имеется тенденция по уменьшению их количества, однако, в более поздние сроки (12 месяцев и более). Большое число повторных госпитализаций через 6 месяцев обусловлено необходимостью коррекции медикаментозной терапии.
5. Ресинхронизирующая терапия значительно улучшает переносимость физических нагрузок по данным теста с 6-минутной ходьбой и качество жизни пациентов согласно Миннесотского опросника качества жизни.
6. Статистически достоверное улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка происходит через 1 год, что соответствует времени обратного ремоделирования полости ЛЖ после восстановления синхронной работы сердца.
7. Для оценки отдаленных результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии целесообразно ведение федеральных регистров пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации ФК ХСН наряду с субъективными показателями, целесообразно использовать объективные показатели толерантности к физической нагрузке (например, тест с 6-минутной ходьбой).
2. При проведении мега-анализов применения хронической ресинхронизирующей терапии достоверно ориентироваться на количественные, а не на качественные показатели результатов проведенных исследований, что ведет к снижению вероятности систематических ошибок.
3. Рекомендуется имплантация устройств СРТ/СРТ-Д согласно результатам общей летальности (ОР у пациентов I-II ФК по NYHA составили 0,827 (ДИ 95%: 0,714-0,959); ОР у пациентов III-IV ФК по NYHA составили 0,782 (ДИ 95%: 0,668-0,917)).
4. С целью снижения числа повторных госпитализаций у пациентов II-IV ФК ХСН по NYHA рекомендована имплантация устройств СРТ, имплантация устройств СРТ-Д у пациентов II ФК ХСН. Число повторных госпитализаций достоверно снижается у пациентов I-II ФК, III-IV ФК по NYHA при имплантации СРТ и у пациентов I-II ФК ХСН по NYHA при имплантации устройств СРТ-Д (ОР :0,320 (ДИ 95%: 0,174-0,589); ОР: 0,538 (ДИ 95%: 0,430-0,673); ОР : 0,719 (ДИ 95%: 0,630-0,821) соответственно.
5. По толерантности к физическим нагрузкам (результатам теста с 6-минутной ходьбой, максимальному потреблению кислорода крови) рекомендована имплантация устройств СРТ/СРТ-Д у пациентов II-IV ФК ХСН. Стандартизированная разница средних у пациентов составила 0,420 (ДИ 95%: 0,337; 0,503) и 0,137 (ДИ 95% 0,003; 0,562) соответственно.

6. Для повышения качества жизни пациентов с II-IV ФК ХСН по НУНА рекомендована ресинхронизирующая терапия (стандартизированная разница средних $-0,370$ (ДИ 95%: $-0,453$; $-0,287$)).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Бокерия Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца. / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А.// *Анналы аритмологии*. - 2010. - № 3. - С. 69-79.
2. Бокерия Л.А. Организация учета пациентов с нарушениями ритма сердца с помощью интерактивного Единого Всероссийского Регистра Аритмий./ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Филиппов О.В., Барышников И.Ю., Глушко Л.А.// *Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. - 2010. - Т. 11. - № 3. - С. 44.
3. Бокерия Л.А. Единый Регистр пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости (обзор литературы, практические рекомендации по вводу данных)/ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ревিশвили А.Ш., Ступаков И.Н., Можаяев В.Е., Смирнов И.С., Глушко Л.А., Росс В.С., Густова И.А.// *Анналы аритмологии*. - 2011. - № 1. - С. 5-15.
4. Бокерия Л.А. Эпикардиальная стимуляция: мировой опыт./ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Махалдиани З.Б., Базарсадаева Т.С., Заварина А.Ю., Берсенева М.И., Кислицина О.Н., Колесникова У.А., Калысов К.Ш., Глушко Л.А., Темирбулатова А.Ш.// *Анналы аритмологии*. - 2011. - № 1. - С. 16-21.
5. Бокерия Л.А. . Случай успешного хирургического лечения тромбоза верхней полой вены на фоне множественных имплантированных эндокардиальных электродов для постоянной электрокардиостимуляции./ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А., Калысов К.Ш.// *Анналы аритмологии*. - 2011. - № 2. - С. 62-24.

6. Bockeria L.A. Cardiac resynchronization therapy: the meta-analysis of modern clinical trials and follow-up results of its application./Bockeria L.A., Bockeria O.L., Glushko L.A.// Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.- Windsor.-2011. V.12, suppl.1.- P.S67
7. Бокерия Л.А. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований по применению хронической ресинхронизирующей терапии./ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - Т. 12. - № 6. - С. 79.
8. Бокерия О.Л. Обзор современных рандомизированных контролируемых испытаний по применению ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью./Бокерия О.Л., Глушко Л.А.// Анналы аритмологии. - 2011. - № 4. - С. 29-35.
9. Бокерия Л.А. Мета-анализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии./ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А.// Анналы аритмологии. - 2012. - № 1. - С.44-55
10. Бокерия Л.А. Ретроспективный анализ результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью./Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Волковская И.В., Тетвадзе И.В., Меликулов А.Х., Глушко Л.А., Киртбая Л.Н.// Анналы аритмологии. - 2012. - № 1. - С.32-36
11. Бокерия Л.А. Методика и оценка эффективности применения различных режимов эхокардиографии в рамках диссинхронии до и после имплантации ресинхронизирующих устройств./Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Волковская И.В., Тетвадзе И.В., Кислицина О.Н., Мироненко М.Ю., Глушко Л.А., Киртбая Л.Н.// Анналы аритмологии. - 2012. - № 1. - С.37-44.

Подписано в печать: 26.04.2013

Тираж: 100экз.Заказ №998

Отпечатано в типографии «Реглет»

г. Москва, Ленинградский проспект д.74

(495)790-47-77 www.reglet.ru