

На правах рукописи

**КАМАРДИНОВ ДЖАМШЕД ХУШКАДАМОВИЧ**

***Новые подходы к нехирургическому  
лечению хронической сердечной  
недостаточности у больных ИБС***

**14.01.05 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Москва, 2013**

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева РАМН

#### **НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ:**

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

**Бокерия Лео Антонович**

Доктор медицинских наук, профессор,

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**

#### **ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

**Мартынов Анатолий Иванович** – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Московский Государственный медико-стоматологический университет, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1.

**Аронов Давид Меерович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ФГБУ научно-исследовательский центр профилактической медицины, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации.

**Ключников Иван Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» РАМН, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии.

#### **ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

**ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «26» апреля 2013 года в «14:00» часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублевское шоссе, 135).

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

Автореферат разослан « 25 » марта 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук

**Газизова Д.Ш.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) одно из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы во многих развитых странах. По результатам крупных эпидемиологических исследований, ежегодная смертность в этой популяции по-прежнему остается крайне высокой, достигая 60% среди пациентов III-IV функционального класса (ФК). Причиной № 1, ответственной за развитие этого симптомокомплекса практически повсеместно выступает ИБС (Tang W., 2010; Ramani G., 2010).

Современная кардиология располагает мощным арсеналом консервативных и хирургических стратегий. Тем не менее, проблема лечения сердечной недостаточности – одна из актуальнейших задач. Потребность в разработке и внедрении новых методов, которые позволили бы эффективно устранять или уменьшать выраженность ХСН, остается. Как и 40-50 лет назад, одним из главных патофизиологически обоснованных принципов терапии является улучшение параметров гемодинамики и насосной функции сердца. Наиболее действенными в этом направлении признаны средства инотропной поддержки и вспомогательного кровообращения.

Классические инотропные агенты (сердечные гликозиды,  $\beta$ -стимуляторы, ингибиторы фосфодиэстеразы III) вызывают кратковременное улучшение клинических и гемодинамических параметров, но накопленный опыт свидетельствует, что они могут привести к неблагоприятным отдаленным результатам с увеличением смертности, что лимитирует их широкое применение в клинической практике (Dickstein, K., 2008; Felker, G., 2001). В настоящее время большие надежды возлагаются на новый класс препаратов – сенситизаторы кальция – представителем которого

является левосимендан – препарат, обладающий двойным механизмом действия: инотропным и сосудорасширяющим. Несмотря на яркое появление в клинической практике, необходимость разностороннего изучения его свойств – одна из насущных потребностей практического здравоохранения. Основываясь на критериях невключения пациентов в основные клинические исследования этого лекарственного препарата, можно сформировать малоизученные, и потому перспективные области применения левосимендана: при артериальной гипотонии, сократительной дисфункции правого желудочка, сахарном диабете, почечной недостаточности, сочетанном применении с другими инотропными препаратами, повторном ведении, сердечной хирургии.

Среди систем вспомогательного кровообращения самой распространенной является внутриаортальная баллонная контрпульсация – весьма эффективная, но инвазивная процедура. Поэтому закономерный интерес представляет наружная контрпульсация (НКП) – неинвазивный метод, уже зарекомендовавший себя при рефрактерной стенокардии (Бокерия Л.А., 2005; 2009; Бузиашвили Ю.И., 2009; Michaels A., 2004; Loh R., 2008), но мало изученный при сердечной недостаточности. Изначально эти пациенты вообще исключались из исследований из-за опасений развития осложнений, связанных с увеличением венозного возврата вплоть до острых состояний (Lawson W., 2002; Taguchi I., 2000). Единственное рандомизированное исследование РЕЕСН подтвердило, что в рамках этой категории больных количество пациентов, не закончивших курс НКП, было выше по сравнению с группой контроля (Aroca R., 2007), но остается неясным, было ли это следствием гемодинамических эффектов НКП или связано с другими обстоятельствами. Ответы должны быть получены и на многие другие вопросы, поэтому требуется дальнейшее изучение воздействия НКП для решения калейдоскопа клинических проблем, в

первую очередь относящихся к уточнению параметров отбора больных с сердечной недостаточностью на эту процедуру.

Таким образом, **цель исследования:** разработать критерии для стандартизации подходов к использованию современных средств инотропной поддержки и неинвазивного метода вспомогательного кровообращения наружной контрпульсации при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить непосредственную эффективность лечения и проанализировать клинические результаты в отдаленном периоде наблюдения групп пациентов ИБС и ХСН, получавших в качестве инотропной поддержки добутамин и новый препарат – левосимендан.
2. Определить критерии отбора больных ИБС с ХСН для наиболее рационального использования инотропных лекарственных средств.
3. Оценить возможности применения неинвазивного метода наружной контрпульсации у больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью.
4. Проанализировать непосредственные и отдаленные результаты лечения методом наружной контрпульсации в группе больных ИБС с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью.
5. Разработать принципы отбора больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью для проведения наружной контрпульсации и определить оптимальные режимы выполнения данного вида воздействий.
6. На основании клинико-инструментальных данных разработать алгоритм для дифференцированного подхода к выбору оптимального пути

консервативного лечения больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

**Научная новизна:** В данной работе компаративным путем проведен анализ эффективности классического инотропного средства добутамина и нового негликозидного средства для инотропной поддержки – левосимендана у пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью. На основании полученных данных продемонстрированы преимущества последнего в воздействии на клинические проявления заболевания, функцию миокарда и основные параметры центральной и периферической гемодинамики. Важной научной разработкой следует считать положение о перспективности применения левосимендана в зависимости от результата пробы с малыми дозами добутамина. В доступной литературе подобной информации встретить не удалось.

Впервые в нашей стране обобщены и подытожены данные о терапевтических возможностях неинвазивного метода вспомогательного кровообращения – Наружной Контрпульсации – в группе пациентов с выраженными проявлениями хронической сердечной недостаточности на фоне ИБС. На основании проведенного исследования доказано положительное влияние данного лечебного подхода на показатели центральной и периферической гемодинамики, функциональное состояние сердца и функцию эндотелия, на позитивную динамику наиболее точного биохимического маркера сердечной недостаточности NT-proBNP.

Разработаны принципы, допускающие возможность сочетанного использования левосимендана и наружной контрпульсации; проанализирован терапевтический потенциал комбинации двух инотропных агентов (добутамин + левосимендан). В мировой литературе о таком опыте практически не сообщается (имеется только 5-6 публикаций о

двухкомпонентной инотропной поддержке: левосимендан + допмин или добутамин).

На основании полученных данных выявлены факторы, прогнозирующие эффективность применения той или иной стратегии и обоснована значимость их оценки при выборе каждого из методов лечения.

**Практическая значимость:** Диссертационное исследование направлено на оценку эффективности использования неинвазивных стратегий в лечении больных с сердечной недостаточностью, осложнившей течение ИБС. В результате проведенной работы уточнены показания, оценены возможности и выявлены ограничения при использовании традиционных (добутамина) и новых (левосимендана) средств инотропной стимуляции, наружной контрпульсации, а также различных комбинаций данных терапевтических подходов.

Разработанные диагностические и лечебные алгоритмы могут быть включены в стандарты медицинской помощи у этой сложной категории пациентов. Основные положения работы представляют несомненный интерес для практического здравоохранения и рассчитаны на широкий круг специалистов, задействованных в сфере кардиологии, интенсивной и общей терапии, кардиохирургии.

**Положения, выносимые на защиту:** Главным принципом лечения больного ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью должна стать оптимизация фармакотерапии в соответствии с современными «Рекомендациями...» по лечению данного контингента пациентов. Применение инотропных средств – высокоэффективный компонент в комплексной терапии пациентов ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, которое должно осуществляться только при наличии обоснованных показаний и только в стационарных условиях.

Применение нового инотропного препарата – левосимендана – на фоне оптимальной фармакотерапии больных ИБС с клинически выраженной ХСН приводит к статистически достоверному уменьшению клинических проявлений как стенокардии, так и сердечной недостаточности; расширению физической активности; существенно улучшает основные параметры сократимости миокарда ЛЖ, центральной и периферической гемодинамики, значимо снижает систолическое давление в правом желудочке, оказывает выраженное воздействие на биохимический маркер сердечной недостаточности – NT-proBNP. При этом демонстрируются явные преимущества по сравнению с традиционным добутамином. Повторные курсы лечения могут пролонгировать первоначально достигнутый эффект сроком до 3<sup>х</sup> лет.

Наличие/отсутствие жизнеспособного миокарда посредством фармакологической ЭхоКГ пробе – высокоинформативный метод неинвазивной диагностики при прогнозировании его эффективности. При отсутствии жизнеспособного миокарда – терапия левосименданом бесперспективна.

В группе больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, ≈ в 84% случаев НКП может эффективно и безопасно использоваться в качестве вспомогательного метода. Оптимизация медикаментозной терапии в сочетании с курсом наружной контрпульсации приводит к стойкому уменьшению клинических проявлений стенокардии и сердечной недостаточности. Несмотря на отсутствие значимых изменений сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ после НКП терапии (включая повторные курсы лечения), отмечается увеличение сердечного индекса и снижение концентрации NT-proBNP, а также достоверное уменьшение общего периферического сопротивления. Высокие показатели расчетного давления в ПЖ (>45 мм рт. ст.) – основное

противопоказание для данного вида терапии у пациентов с сердечной недостаточностью. Значимое снижение расчетного давления в ПЖ ( $\leq 45$  мм рт. ст.) в результате гемодинамических эффектов левосимендана дает возможность расширить показания к последующему безопасному использованию НКП.

**Реализация результатов работы:** Результаты исследования внедрены и находят применение в клинической практике ряда отделений НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, а также могут быть рекомендованы к использованию в других кардиохирургических, кардиологических центрах, специализированных отделениях многопрофильных стационаров, кардиодиспансерах и районных поликлиниках Российской Федерации.

**Апробация работы:** Материалы диссертации доложены на XII, XIII XIV и XVI ежегодных сессиях НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2008, 2009, 2010, 2012); на XIII, XIV, XV, XVI и XVII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011); на объединенной научной конференции НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 28 декабря 2011 года).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 45 работ, в том числе 19 статей в центральных журналах.

**Структура работы:** Диссертационная работа изложена на 269 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 76 отечественных и 251 иностранный источник. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 63 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования:** Проанализированы результаты динамического наблюдения 173 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ИБС (89,6% мужчин и 10,4% женщин), находившихся на лечении в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН в период с января 2007 по март 2011 года.

На момент включения в исследование средний возраст больных составил  $60,3 \pm 0,73$  года, длительность заболевания ИБС –  $78,6 \pm 5,35$  месяцев; длительность ХСН –  $14,0 \pm 1,3$  месяцев. Функциональный класс стенокардии (CCS) соответствовал  $2,4 \pm 0,11$ ; функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA) –  $3,29 \pm 0,06$ . Инфаркт миокарда в анамнезе перенесен у 81,5% пациентов (в 42,8% случаях сформировалась постинфарктная аневризма). Прямая реваскуляризация миокарда ранее выполнена у 32,9% пациентов. В 72,8% случаях проведено ангиографическое исследование; среднее количество пораженных артерий –  $2,46 \pm 0,08$ . Перед началом исследования у всех пациентов плановая консервативная терапия была оптимизирована в соответствии с имеющимися на сегодняшний день «Рекомендациями...» ВНОК/ОССН (2010).

Для решения поставленных цели и задач все пациенты были разделены на 5 групп: **1 группа ( $n = 26$ )** – пациенты с традиционной фармакотерапией (группа Контроля); **2 группа ( $n = 43$ )** – пациенты, которые дополнительно к проводимому медикаментозному лечению получили однократную  $24^x$ -часовую инфузию левосимендана (группа Левосимендана); **3 группа ( $n = 28$ )** – пациенты, которые дополнительно к проводимому медикаментозному лечению получили однократную  $24^x$ -часовую инфузию добутамина (группа Добутамина); **4 группа ( $n = 45$ )** –

пациенты, которые дополнительно к проводимому медикаментозному лечению прошли курс наружной контрпульсации (группа НКП); **5 группа (n = 31)** – пациенты с сочетанными методами лечения: **подгруппа А (n = 12)** – пациенты, которые дополнительно к проводимому медикаментозному лечению получали краткосрочную (до 3<sup>х</sup> дней) инотропную поддержку добутамином и однократную 24<sup>х</sup>-часовую инфузию левосимендана (группа Добутамин + Левосимендан); **подгруппа В (n = 19)** – пациенты, которые дополнительно к проводимому медикаментозному лечению получили однократную 24<sup>х</sup>-часовую инфузию левосимендана и прошли курс наружной контрпульсации (группа Левосимендан + НКП).

Методы диагностики включили в себя: общеклиническое обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое, фармакологическую ЭхоКГ пробу с малыми дозами добутамина/дипиридамола, пробу на эндотелий-зависимую (ЭЗВД) вазодилатацию, тетраполярную грудную импедансметрию, определение уровня NT-proBNP; селективную коронарографию. Для объективизации функционального состояния использовали стандартный протокол теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю. (2000). Обследование проводилось исходно, через 1-2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1, 2 и 3 года от начала лечения.

**Статистический анализ:** Полученные нами результаты обработаны при помощи статистической программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ проводился на основании вычисления процентного соотношения, средних величин, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. Средние величины сравнивали с помощью стандартных методов вариационной статистики. Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей применяли t-

критерий Стьюдента. В исследовании использовались стандартные методы определения чувствительности, специфичности и предсказательной ценности. Индивидуальное влияние каждой конкретной переменной на выживаемость с отсутствием кардиальных событий оценивали с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Во всех случаях данные считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка воздействия Левосимендана на клинико-функциональные параметры проводилась в сравнении с группами Добутамина и Контроля. По исходным общеклиническим данным группы статистически не различались. Окончательное решение о необходимости назначения препаратов с положительным инотропным действием принималось только после оптимизации стандартной терапии как по ИБС, так и по ХСН.

Снижение средних значений ФК стенокардии, с наиболее выраженным эффектом в течение 1<sup>го</sup> года, мы получили во всех группах пациентов. Хотя существенных межгрупповых различий не выявлено на протяжении всех 3<sup>х</sup> лет наблюдения, необходимо отметить, однако, что только в группе Левосимендана определялась статистическая достоверность по отношению к исходным данным ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,026$  и  $p = 0,035$  для 1<sup>го</sup>, 3<sup>го</sup> и 6<sup>го</sup> месяцев соответственно).

Выраженную реакцию мы наблюдали в отношении динамики функционального класса сердечной недостаточности. По результатам нашего исследования, стойкость достоверного положительного воздействия для изолированной консервативной терапии сохранялась на протяжении 3<sup>х</sup> месяцев, при дополнительном использовании Добутамина этот временной интервал удавалось продлить до 1<sup>го</sup> года, Левосимендана – до 3<sup>х</sup> лет. Такая тенденция присутствовала и при проведении теста 6-минутной ходьбы, и

при анализе динамики ШОКС, однако статистическая значимость по этим параметрам в группах с инотропной стимуляцией прерывалась на более ранних сроках, а в Контрольной группе ни на одной контрольной точке мы не выявили достоверных различий по сравнению с исходными данными.

Применение средств инотропной стимуляции подразумевает под собой воздействие на параметры гемодинамики. На протяжении всего периода проведения исследования существенных отклонений АДс, АДд и АДср по отношению к исходным результатам не выявлено. Положительная динамика в виде урежения ритма сердца прослеживалась во всех группах до 3<sup>х</sup> месяцев ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,039$  и  $p = 0,014$  для 1<sup>го</sup> месяца;  $p = 0,017$ ,  $p = 0,048$  и  $p = 0,038$  для 3<sup>го</sup> месяца в группах Левосимендана, Добутамина и Контроля соответственно). На 6<sup>м</sup> месяце статистическая значимость различий определена для пациентов групп Левосимендана и Контроля ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,032$  соответственно). В более поздние сроки достигнутый эффект удерживался только в группе Левосимендана ( $p = 0,002$  для 1<sup>го</sup> года и  $p < 0,0001$  для 2<sup>го</sup> и 3<sup>го</sup> годов наблюдения). По всей видимости такое несоответствие связано с наличием/отсутствием терапии  $\beta$ -блокаторами в указанных источниках или с разными режимами их приема.

На протяжении всего периода наблюдения при ЭхоКГ ни в одной из групп средние величины КСО и КДО существенно не отклонялись и от исходных значений, однако тенденцию к их увеличению можно отметить для группы Контроля. Аналогичная ситуация складывается и в отношении ОФВ: статистически значимых различий по сравнению с исходными результатами ЭхоКГ в покое для всех анализируемых групп мы не получили. Исключение составляет группа Левосимендана, где на протяжении 1<sup>го</sup> месяца имелся достоверный прирост ОФВ ЛЖ ( $p = 0,010$ ).

Одним из факторов, отвечающих за значимое клиническое улучшение больных с сердечной недостаточностью при использовании Левосимендана,

можно рассматривать выраженное снижение средних величин расчетного давления в ПЖ, которое оценивалось неинвазивно по расчетному давлению в ПЖ при ЭхоКГ в покое. В отличие от групп Добутамина и Контроля, где достоверных различий по отношению к исходным данным мы не выявили, в группе Левосимендана более низкие значения этого параметра стабильно держались на протяжении 2<sup>х</sup> лет наблюдения ( $p < 0,0001$  для 1<sup>го</sup>;  $p = 0,004$  – для 3<sup>го</sup> и  $p = 0,034$  – для 6<sup>го</sup> месяцев;  $p = 0,006$  и  $p = 0,045$  для 1<sup>го</sup> и 2<sup>го</sup> годов).

В качестве интегральных показателей для центральной гемодинамики мы определяли характер изменений сердечного (СИ) и ударного индексов (УИ), для периферической – общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) по данным тетраполярной грудной импедансметрии.

Величина УИ превышала исходные значения после инотропной стимуляции ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,002$  через 1 месяц;  $p < 0,0001$  и  $p = 0,007$  через 3 месяца для групп Левосимендана и Добутамина соответственно). В дальнейшем он снизился фактически до исходного уровня в группе Добутамина, в группе же Левосимендана сохранялся стойкий положительный эффект до 3<sup>х</sup> лет включительно. Величина сердечного индекса отреагировала только при лечении Левосименданом и только до 6<sup>го</sup> месяца ( $p < 0,0001$  через 1 и 3 месяца;  $p = 0,010$  через 6 месяцев).

Наиболее эффектные изменения при анализе степени и продолжительности снижения ОПСС наблюдались в группе Левосимендана ( $p < 0,0001$  через 1, 6 месяцев и 1 год;  $p = 0,005$  через 3 месяца и  $p = 0,003$  через 2 года). Существенного положительного результата, хоть и менее стойкого, удалось также добиться и в Контрольной группе ( $p = 0,015$  через 1 месяц;  $p = 0,011$  через 3 месяца;  $p = 0,026$  через 6 месяцев;  $p = 0,035$  через 1 год). В группе Добутамина статистически значимых различий не выявлено ни на одном контрольном сроке.

Некоторое улучшение функции эндотелия к концу 1<sup>го</sup> месяца наблюдения в целом отмечено у всех пациентов. При этом достоверность различий ( $p = 0,035$ ) имела место только в группе Левосимендана. К концу года появилась даже некоторая отрицательная тенденция, несмотря на то, что пациенты принимали весь активный спектр препаратов.

Со степенью снижения концентрации NT-proBNP, в ответ на любую терапевтическую стратегию, связывают улучшение в отношении клинических проявлений сердечной недостаточности и прогноза. По итогам нашей работы ни в группе Добутамина, ни в группе Контроля существенных различий по сравнению с исходными данными не выявлено ни на одном из контрольных сроков. Статистическая значимость различий определялась только для группы Левосимендана на протяжении всех 3<sup>х</sup> лет наблюдения ( $p < 0,0001$  для 1<sup>го</sup>, 3<sup>го</sup> и 6<sup>го</sup> месяцев;  $p = 0,003$  для 1<sup>го</sup> и 2<sup>го</sup> годов наблюдения и  $p = 0,02$  для 3<sup>го</sup> года). Таким образом, преимущества Левосимендана совершенно очевидны, но стойкость эффекта обусловлена, скорее всего, повторными курсами лечения и регулярной коррекцией терапии.

Для более наглядного восприятия выраженности и длительности воздействия средств инотропной поддержки на фоне оптимальной медикаментозной терапии на комплекс клинико-функциональных параметров по отношению к моностратегии оптимальной медикаментозной терапии, обобщенные данные представлены на **рис. 1**.

За 3<sup>х</sup>-летний период наблюдения среди пациентов Контрольной группы умерло 6 (23,1%) больных; в группе Левосимендана также зарегистрировано 6 (14%) летальных исходов; в группе Добутамина летальность составила 17,9% (5 больных). Кроме того, ожидаемый клинический эффект от использования инотропной стимуляции не достигнут в 27,9% случаях при применении Левосимендана и в 46,4% –

Добутамина. Здесь необходимо отметить, что отсутствие положительных изменений в группе Левосимендана наблюдалось у 5 из 6 умерших пациентов; в группе Добутамина – у всех 5.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Левосимендан                                                                                                 | Добутамин                                                                                           | Контроль                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Воздействие на клинические проявления</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИБС</li> <li>✓ сердечной недостаточности</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на ЭхоКГ критерии</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ КДО, КСО</li> <li>✓ ОФВ</li> <li>✓ Расчетное давление в ПЖ</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на параметры гемодинамики</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ УИ</li> <li>✓ СИ</li> <li>✓ ОПСС</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на функцию эндотелия</b></li> <li>● <b>Воздействие на концентрацию NT-proBNP</b></li> </ul> | <p>+</p> <p>+++</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>+++</p> <p>+++</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+++</p> <p>+</p> <p>+++</p> | <p>-</p> <p>++</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> | <p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> |

*Рис. 1. Эффекты средств инотропной поддержки на фоне оптимальной медикаментозной терапии по сравнению с моностратегией оптимальной медикаментозной терапии*

При проведении регрессионного анализа с использованием модели пропорциональных интенсивностей Кокса, наиболее вескими предикторами, отвечающими за неэффективность лечения Левосименданом определены параметры фармакологической ЭхоКГ пробы с добутамином/дипиридамолом ( $\Delta$ ИНСС  $\leq -0,3$ ; ОФВ на малых дозах  $< 35\%$ ; ИНСС на малых дозах  $\geq 1,8$ ;  $\Delta$ ОФВ  $\leq 5\%$ ) и исходный уровень NT-proBNP  $> 1650$  пг/мл (табл. 1).

К прогностически неблагоприятным критериям относятся также УИ  $< 20$  мл/м<sup>2</sup>; ТШХ  $\leq 216$  м; ОФВп  $< 33\%$ ; IV ФК (NYHA) XCH; множественное поражение коронарных артерий; МР  $< 18\%$ ; ШОКС  $\geq 8$  баллов; КСОп  $> 140$  мл и СИ  $\leq 1,7$  л/мин/м<sup>2</sup>. Сомнительная достоверность получена для АДд, АДср и ИНССп. Остальные критерии в данной ситуации оказались

индифферентны. На основании полученных данных составлен алгоритм для оптимального решения вопроса о целесообразности использования Левосимендана (рис. 2).

**Таблица 1**

Предикторы прогноза эффективности лечения Левосименданом

| Параметры                              | $\beta$ | P       | $\chi^2$ | P       |
|----------------------------------------|---------|---------|----------|---------|
| $\Delta$ ИНСС ( $\leq -0,3$ )          | 10,352  | =0,0005 | 15,65    | <0,0001 |
| NT-proBNP ( $>1650$ пг/мл)             | 0,002   | =0,0002 | 15,30    | <0,0001 |
| ОФВд ( $<35\%$ )                       | -0,144  | =0,0008 | 14,49    | =0,0001 |
| ИНССмд ( $\geq 1,8$ )                  | 3,021   | =0,004  | 10,14    | =0,0015 |
| $\Delta$ ОФВ ( $\leq 5\%$ )            | -0,221  | =0,005  | 9,04     | =0,003  |
| УИ ( $<20$ мл/м <sup>2</sup> )         | -0,257  | =0,020  | 7,94     | =0,0049 |
| ТШХ ( $\leq 216$ м)                    | -0,009  | =0,028  | 7,00     | =0,008  |
| ОФВ в покое ( $<33\%$ )                | -0,097  | =0,008  | 6,80     | =0,009  |
| IV ФК (NYHA) ХСН                       | 1,152   | =0,040  | 6,20     | =0,013  |
| Кол-во пораженных артерий              | 1,186   | =0,015  | 6,16     | =0,013  |
| МР ( $<18\%$ )                         | -0,052  | =0,031  | 5,19     | =0,023  |
| ШОКС ( $\geq 8$ баллов)                | 0,266   | =0,047  | 5,10     | =0,025  |
| КСО в покое ( $>140$ мл)               | 0,010   | =0,019  | 4,86     | =0,027  |
| СИ ( $\leq 1,7$ л/мин/м <sup>2</sup> ) | -0,771  | =0,048  | 4,74     | =0,029  |
| АДд                                    | -0,062  | =0,050  | 4,25     | =0,039  |
| ИНСС в покое                           | 2,062   | =0,053  | 4,06     | =0,043  |
| АДср                                   | -0,053  | =0,054  | 3,88     | =0,049  |
| КДО в покое                            | 0,006   | =0,070  | 2,93     | =0,090  |
| АДс                                    | -0,031  | =0,108  | 2,60     | =0,107  |
| Длительность ИБС                       | 0,006   | =0,105  | 2,45     | =0,117  |
| Давление в ПЖ                          | 0,029   | =0,180  | 1,64     | =0,200  |
| Длительность ХСН                       | 0,024   | =0,181  | 1,50     | =0,220  |
| ЧСС                                    | 0,019   | =0,299  | 1,06     | =0,304  |
| ОПСС                                   | 0,001   | =0,458  | 0,58     | =0,447  |
| Кол-во перенесенных ИМ                 | 0,208   | =0,477  | 0,49     | =0,483  |
| ЭЗВД                                   | -0,038  | =0,660  | 0,20     | =0,659  |
| ФК стенокардии                         | -0,015  | =0,937  | 0,01     | =0,938  |
| Возраст                                | 0,002   | =0,943  | 0,01     | =0,943  |



В отличие от Левосимендана, негативный результат применения Добутина в первую очередь ассоциируется с высоким ( $>1900$  дин/сек/см<sup>5</sup>) ОПСС. Определенное значение для этой группы имеют также NT-proBNP  $>1350$  пг/мл; АДс  $\leq 100$  мм рт. ст.; АДд  $\leq 65$  мм рт. ст.; АДср  $\leq 70$  мм рт. ст. и расчетное давление в ПЖ. С позиции просто здравого смысла понятно, что при неудовлетворительных показателях фармакологической ЭхоКГ-пробы с добутином/курантилом, положительного эффекта лечения добутином ожидать не приходится. Но наиболее значимыми из этой группы факторов определены ОФВмд  $<38\%$ ;  $\Delta\text{ОФВ} \leq 5\%$ ; ОФВп  $<34\%$ ; ИНССмд  $\geq 1.8$ ; ИНССп  $>2.2$ ; КСОп  $>110$  мл. Наиболее существенными клиническими маркерами стали ШОКС  $\geq 7$  баллов и IV ФК (NYHA) ХСН. Сомнительной достоверностью обладает тест 6-минутной ходьбы (табл. 2).

Таблица 2

Факторы прогноза эффективности лечения Добутамином

| Параметры                                             | $\beta$ | P       | $\chi^2$ | P       |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|----------|---------|
| <i>ОПСС (&gt;1900 дин/сек/см<sup>-5</sup>)</i>        | 0,005   | =0,0009 | 17,40    | <0,0001 |
| <i>ОФВ<sub>д</sub> (&lt;38%)</i>                      | -0,138  | <0,0001 | 16,43    | <0,0001 |
| <i>NT-proBNP (&gt;1350 пг/мл)</i>                     | 0,002   | =0,0003 | 13,69    | =0,0002 |
| <i><math>\Delta</math>ОФВ (<math>\leq 5\%</math>)</i> | -0,353  | =0,0015 | 11,33    | =0,0008 |
| <i>АДс (<math>\leq 100</math> мм рт. ст.)</i>         | -0,068  | =0,0024 | 10,83    | =0,0010 |
| <i>Давление в ПЖ (&gt;40 мм рт. ст.)</i>              | 0,093   | =0,0025 | 10,04    | =0,0015 |
| <i>ОФВ в покое (&lt;34%)</i>                          | -0,104  | =0,0012 | 9,48     | =0,0021 |
| <i>ИНСС<sub>д</sub> (<math>\geq 1,8</math>)</i>       | 2,431   | =0,0027 | 9,35     | =0,0022 |
| <i>АДср (<math>\leq 70</math> мм рт. ст.)</i>         | -0,079  | =0,0082 | 9,16     | =0,0025 |
| <i>ИНСС в покое (&gt;2,2)</i>                         | 2,533   | =0,0073 | 7,89     | =0,005  |
| <i>ШОКС (<math>\geq 7</math> баллов)</i>              | 0,399   | =0,016  | 7,36     | =0,007  |
| <i>АДд (<math>\leq 65</math> мм рт. ст.)</i>          | -0,070  | =0,021  | 6,89     | =0,0087 |
| <i>IV ФК (NYHA) ХСН</i>                               | 1,137   | =0,032  | 6,01     | =0,014  |
| <i>КСО в покое (&gt;110 мл)</i>                       | 0,010   | =0,011  | 5,61     | =0,018  |
| <i>ТШХ</i>                                            | -0,007  | =0,090  | 3,93     | =0,048  |
| <i>КДО в покое</i>                                    | 0,007   | =0,060  | 3,33     | =0,068  |
| <i><math>\Delta</math>ИНСС</i>                        | 4,894   | =0,108  | 2,89     | =0,089  |
| <i>СИ</i>                                             | -0,585  | =0,120  | 2,75     | =0,097  |
| <i>УИ</i>                                             | -0,068  | =0,116  | 2,55     | =0,110  |
| <i>МР</i>                                             | -0,039  | =0,221  | 1,75     | =0,186  |
| <i>Кол-во перенесенных ИМ</i>                         | -0,392  | =0,213  | 1,71     | =0,191  |
| <i>Возраст</i>                                        | -0,038  | =0,206  | 1,68     | =0,195  |
| <i>Длительность ХСН</i>                               | -0,019  | =0,369  | 0,94     | =0,332  |
| <i>ФК стенокардии</i>                                 | 0,154   | =0,406  | 0,73     | =0,394  |
| <i>ЧСС</i>                                            | 0,004   | =0,784  | 0,07     | =0,787  |
| <i>ЭЗВД</i>                                           | 0,030   | =0,813  | 0,06     | =0,814  |
| <i>Длительность ИБС</i>                               | 0,001   | =0,828  | 0,05     | =0,830  |
| <i>Кол-во пораженных артерий</i>                      | -0,049  | =0,887  | 0,02     | =0,888  |

Алгоритм для оптимального решения вопроса о целесообразности использования Добутамина представлен на **рис. 3**. Наибольшее затруднение, скорее всего, вызывает вопрос выбора между этими двумя

инотропными агентами при наличии такой возможности. В его решении можно руководствоваться алгоритмом, представленным на **рис. 4**.



Таким образом, в качестве средства инотропной поддержки у больных с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ИБС, Левосимендан, как препарат нового класса, предпочтительнее классического Добутина, однако назначение его должно учитывать не только расширяющийся круг показаний, но и имеющиеся и вновь выявляемые ограничения.

Столкнувшись с фактом отсутствия ожидаемого положительного ответа на Добутамин (при инфузии в течение 3<sup>х</sup> дней), мы предприняли попытку усилить его инотропное действие путем присоединения Левосимендана (стандартная схема). Такой подход уже апробирован в мировой практике.

Обобщенный анализ результатов лечения наших пациентов с использованием 2<sup>х</sup> инотропных агентов свидетельствует об отсутствии выраженного влияния на параметры как центральной, так и периферической гемодинамики. Применение схемы Левосимендан+Добутамин существенно ( $p < 0,05$ ) отразилось только на уменьшении клинических проявлений сердечной недостаточности (рис. 5).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Левосимендан                                                                                                                                                    | Добутамин                                                                                                                                               | Добутамин +<br>Левосимендан                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Воздействие на клинические проявления</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИБС</li> <li>✓ сердечной недостаточности</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на ЭхоКГ критерии</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ КДО, КСО</li> <li>✓ ОФВ</li> <li>✓ Расчетное давление в ПЖ</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на параметры гемодинамики</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ УИ</li> <li>✓ СИ</li> <li>✓ ОПСС</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на функцию эндотелия</b></li> <li>● <b>Воздействие на концентрацию NT-proBNP</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>+</li> <li>+++</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>++</li> <li>+++</li> <li>+</li> <li>+++</li> <li>+</li> <li>+++</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>++</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>+ / ++</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul> |

*Рис. 5. Эффекты сочетанного применения Добутина и Левосимендана*

Группу Левосимендан+Добутамин можно расценивать как наиболее тяжелую и по клиническим, и по функциональным параметрам. Несмотря на максимальную оптимизацию терапии, летальность у этой категории пациентов высокая: за весь период наблюдения умерло 4 больных, что составило 33,3%.

Ожидаемый клинический эффект от использования комбинированной инотропной стимуляции не получен в 6 (50%) случаях. Отсутствие положительной динамики на фоне проводимых лечебных мероприятий наблюдалось у всех 4<sup>х</sup> умерших пациентов и у 2<sup>х</sup> выживших. При этом, осложнений, связанных непосредственно с самой инотропной стимуляцией, мы не зарегистрировали.

Учитывая очень небольшой состав группы, анализируемой в нашей работе, от каких-либо конкретных заключений мы все-таки воздерживаемся. Это только предварительные данные, и, вероятно, другие режимы и схемы инотропной поддержки с уточнением клинических профилей пациентов, у которых можно ожидать наибольшего эффекта будут более успешны.

В мировой медицинской практике уже накоплен достаточно большой клинический материал, свидетельствующий об эффективности и безопасности Наружной Контрпульсации у больных с рефрактерной стенокардией. Текущая работа еще раз это подтверждает. В отличие от группы медикаментозной терапии применение наружной контрпульсации привело к достоверному снижению ФК стенокардии по окончании курса лечения ( $p < 0,0001$ ) с удовлетворительными показателями в сроки до 3<sup>х</sup> лет ( $p < 0,0001$  для 3<sup>го</sup> и 6<sup>го</sup> месяцев;  $p = 0,003$ ,  $p = 0,024$ ,  $p = 0,032$  для 1<sup>го</sup> года, 2<sup>х</sup> и 3<sup>х</sup> лет соответственно).

Опыт использования НКП при сердечной недостаточности в значительной степени ограничен. По результатам нашего исследования в

группе Наружной Контрпульсации отмечено значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение среднего ФК сердечной недостаточности после окончания курса лечения, и стойкое сохранение положительного результата наблюдалось на протяжении 1<sup>го</sup> года ( $p < 0,0001$  через 3 и 6 месяцев;  $p = 0,040$  для 1<sup>го</sup> года).

На фоне оптимизации медикаментозной терапии в контрольной группе ко 2<sup>му</sup> месяцу ФК сердечной недостаточности также достоверно снизился ( $p = 0,014$ ); эта тенденция сохранилась и через 3 месяца ( $p < 0,05$ ), однако на последующих сроках существенных различий с исходными данными не получено. Хотя существенное улучшение ФК сердечной недостаточности наблюдалось на протяжении года после проведенного курса Наружной Контрпульсации, по значениям теста 6-минутной ходьбы и ШОКС достоверные различия были получены по 6<sup>й</sup> месяц включительно.

Для пациентов, направленных на НКП, не характерны низкие значения АД. Такие больные гораздо чаще встречались в Контрольной группе, но без существенных различий между группами. Что же касается ЧСС, то, как в одной группе, так и в другой в подавляющем большинстве случаев его величина не превышала 90 уд/мин.

В обеих группах параметры АД не отличались значимыми колебаниями. Эффективно воздействовать удалось на величину ЧСС, которая на протяжении всего срока наблюдения была ниже исходных значений. Причем достоверные различия в Контрольной группе регистрировались через 2 ( $p = 0,014$ ), 3 ( $p = 0,038$ ), и 6 ( $p = 0,032$ ) месяцев; в группе НКП – на всех контрольных сроках ( $p = 0,005$  для 2<sup>го</sup>, 6<sup>го</sup> месяцев и 3<sup>го</sup> года;  $p = 0,022$  – для 3<sup>го</sup> месяца;  $p = 0,003$  – для 1<sup>го</sup> года;  $p = 0,012$  – для 2<sup>го</sup> года). Так как у всех пациентов коррекция медикаментозной терапии проводилась регулярно, данный эффект можно связывать с непосредственным воздействием НКП.

В рамках стандартного протокола ЭхоКГ в покое в обеих группах средние значения объемных показателей ЛЖ практически не изменялись в течение всего времени наблюдения. Также не выявлено достоверных изменений средних величин ОФВ.

Специфика терапевтического воздействия НКП обуславливает особую необходимость измерения давления в ПЖ при определении показаний к ее проведению. По сравнению с Контрольной группой у НКП-пациентов расчетное давление в ПЖ было существенно ниже ( $35,2 \pm 2,02$  и  $53,1 \pm 3,92$  мм рт. ст. по группам соответственно,  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что, несмотря на оптимальность назначенного лечения, в группе Контроля имеется явная тенденция к увеличению средней величины этого параметра к 3<sup>му</sup> году.

В Контрольной группе изменения параметров центральной гемодинамики не носили достоверного характера. В то же время, после окончания курса Наружной Контрпульсации наблюдалось существенное увеличение ударного индекса и сердечного индекса ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,014$  соответственно), регистрировавшееся и на 3<sup>м</sup> месяце ( $p < 0,0001$  для ударного и  $p = 0,024$  для сердечного индексов соответственно). Последующее наблюдение показало снижение этих величин фактически до уровня исходных.

При оценке ОПСС наблюдалось динамичное его снижение по окончании курса Наружной Контрпульсации, причем достигнутый результат стойко сохранялся на всех контрольных этапах ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Оптимизация медикаментозной терапии также способствовала положительному эффекту в воздействии на периферическое сопротивление ( $p = 0,015$  на 2<sup>м</sup> месяце), но статистически значимые различия были получены только на 1<sup>м</sup> году ( $p = 0,011$ ;  $p = 0,026$  и  $p = 0,035$  для 3<sup>го</sup>, 6<sup>го</sup> месяцев и 1<sup>го</sup> года соответственно).

У такой специфичной категории пациентов, известный интерес представлен возможностью влияния на функцию эндотелия. В обеих группах, уже к первому контрольному сроку отмечена положительная тенденция. Тем не менее, после курса НКП-терапии достоверность различий не утрачиваются на протяжении 1<sup>го</sup> года наблюдения, в то время, как в группе Контроля о существенной значимости полученных результатов говорить не приходится.

В обеих группах регистрировались позитивные сдвиги в плазменной концентрации NT-проBNP, тем не менее, на фоне изолированной фармакотерапии, статистически значимых различий по сравнению с исходными данными мы не получили. Характер достоверности принимало снижение NT-проBNP в группе Наружной Контрпульсации на 2<sup>м</sup> ( $p = 0,002$ ) и 3<sup>м</sup> ( $p = 0,026$ ) месяцах обследования. В последующем наблюдалась тенденция к некоторому увеличению его значений.

Сводные данные воздействия Наружной Контрпульсации на клинико-функциональные параметры у больных с сердечной недостаточностью на фоне ИБС по сравнению с моностратегией оптимальной медикаментозной терапии представлены на **рис. 6**.

За 3 года среди пациентов Контрольной группы умерло 6 (23,1%) больных. В группе Наружной Контрпульсации летальных исходов не зарегистрировано. Однако в 1<sup>ом</sup> случае процедура была прекращена в связи с развитием отека легких и еще в 3<sup>х</sup> имели место осложнения в виде развития пароксизмов фибрилляции предсердий, потребовавших медикаментозного восстановления ритма, которые мы связали с проведением самой Наружной Контрпульсации, что также послужило причиной для прекращения дальнейшего лечения.

У 3 пациентов положительного влияния на уменьшение симптомов сердечной недостаточности после курса Наружной Контрпульсации не отмечено.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | НКТ                                                                                             | Контроль                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Воздействие на клинические проявления</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИБС</li> <li>✓ сердечной недостаточности</li> </ul> </li> <li>• <b>Воздействие на ЭхоКГ критерии</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ КДО, КСО</li> <li>✓ ОФВ</li> <li>✓ Расчетное давление в ПЖ</li> </ul> </li> <li>• <b>Воздействие на параметры гемодинамики</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ УИ</li> <li>✓ СИ</li> <li>✓ ОПСС</li> </ul> </li> <li>• <b>Воздействие на функцию эндотелия</b></li> <li>• <b>Воздействие на концентрацию NT-proBNP</b></li> </ul> | <p>+++</p> <p>++</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+++</p> <p>++</p> <p>+</p> | <p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> |

*Рис. 6. Эффекты Наружной Контрпульсации на фоне оптимальной медикаментозной терапии по сравнению с моностратегией оптимальной медикаментозной терапии*

При проведении регрессионного анализа главными предикторами негативного исхода лечения выявлены параметры неудовлетворительного резерва сократимости при фармакологической (добутамин/курантил) ЭхоКГ-пробе:  $\Delta\text{ОФВ} \leq 5\%$ ; миокардиальный резерв  $< 18\%$ ; ОФВ на малых дозах  $< 39,7\%$ ; ИНСС на малых дозах  $\geq 1,8$  и  $\Delta\text{ИНСС} \leq -0,3$  (табл. 3).

Не меньшей значимостью обладали исходная концентрация NT-proBNP  $> 1600$  пг/мл, расчетное давление в правом желудочке  $> 40$  мм рт. ст. и множественное поражение коронарных артерий.

Из стандартных показателей ЭхоКГ в покое для оценки перспектив лечения можно ориентироваться на ИНСС в покое  $> 2,2$ ; ОФВ в покое  $< 34,4\%$  и КСО в покое  $> 140$  мл. Хотя такие клинические критерии как длительность заболевания ХСН и ШОКС  $> 8$  баллов также могут участвовать в предсказании эффективности лечения, но их вклад в

значительной степени меньше по сравнению с ранее указанными факторами.

**Таблица 3**

Факторы прогноза эффективности лечения НКП

| Параметры                                               | $\beta$ | P      | $\chi^2$ | P       |
|---------------------------------------------------------|---------|--------|----------|---------|
| <i><math>\Delta</math>ОФВ (<math>\leq 5\%</math>)</i>   | -0,490  | =0,002 | 17,27    | <0,0001 |
| <i>МР (&lt;18%)</i>                                     | -0,172  | =0,001 | 16,20    | <0,0001 |
| <i>ОФВ<sub>мд</sub> (&lt;39,7%)</i>                     | -0,246  | =0,004 | 14,68    | =0,0001 |
| <i>NT-proBNP (&gt;1600 пг/мл)</i>                       | 0,003   | =0,011 | 12,97    | =0,0003 |
| <i>ИНСС<sub>мд</sub> (<math>\geq 1,8</math>)</i>        | 3,565   | =0,004 | 11,31    | =0,0008 |
| <i>Давление в ПЖ (&gt;40 мм рт. ст.)</i>                | 0,136   | =0,003 | 9,88     | =0,0017 |
| <i>ИНСС в покое (&gt;2,2)</i>                           | 3,997   | =0,009 | 8,77     | =0,003  |
| <i>Кол-во пораженных артерий</i>                        | 2,980   | =0,052 | 7,85     | =0,005  |
| <i><math>\Delta</math>ИНСС (<math>\leq -0,3</math>)</i> | 7,510   | =0,013 | 7,43     | =0,006  |
| <i>ОФВ в покое (&lt;34,4%)</i>                          | -0,267  | =0,023 | 7,13     | =0,008  |
| <i>Длительность ХСН</i>                                 | -0,156  | =0,105 | 6,04     | =0,014  |
| <i>ШОКС (&gt;8 баллов)</i>                              | 0,426   | =0,079 | 4,56     | =0,033  |
| <i>КСО в покое (&gt;140 мл)</i>                         | 0,015   | =0,030 | 4,24     | =0,039  |
| <i>ФК ХСН</i>                                           | 1,057   | =0,116 | 3,47     | =0,063  |
| <i>КДО в покое</i>                                      | 0,010   | =0,046 | 3,40     | =0,065  |
| <i>ТШХ</i>                                              | -0,007  | =0,123 | 3,11     | =0,078  |
| <i>УИ</i>                                               | -0,091  | =0,178 | 2,03     | =0,154  |
| <i>ЭЗВД</i>                                             | -0,168  | =0,275 | 1,26     | =0,262  |
| <i>Возраст</i>                                          | -0,046  | =0,294 | 1,18     | =0,277  |
| <i>Длительность ИБС</i>                                 | -0,006  | =0,438 | 0,72     | =0,397  |
| <i>ФК стенокардии</i>                                   | 0,204   | =0,511 | 0,48     | =0,487  |
| <i>АД<sub>д</sub></i>                                   | 0,028   | =0,492 | 0,45     | =0,501  |
| <i>Кол-во перенесенных ИМ</i>                           | 0,285   | =0,547 | 0,35     | =0,552  |
| <i>ЧСС</i>                                              | 0,009   | =0,660 | 0,19     | =0,661  |
| <i>АД<sub>ср</sub></i>                                  | 0,017   | =0,659 | 0,19     | =0,663  |
| <i>СИ</i>                                               | 0,131   | =0,726 | 0,12     | =0,732  |
| <i>ОПСС</i>                                             | 0,001   | =0,762 | 0,09     | =0,760  |
| <i>АД<sub>с</sub></i>                                   | 0,001   | =0,973 | 0,001    | =0,973  |

Алгоритм, позволяющий оптимизировать результаты лечения Неинвазивной Контрпульсации в группе пациентов с сердечной недостаточностью представлен на **рис. 7**.



Подводя короткие итоги по данному разделу можно заключить, что Наружная Контрпульсация может эффективно использоваться при ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточности. Учет дополнительных клинико-функциональных критериев позволяет в значительной степени повысить ее безопасность.

Учитывая имеющийся мировой опыт применения НКП у данной категории пациентов, мы очень строго подошли к отбору кандидатов на эту процедуру, особенно обращая внимание на расчетное давление в ПЖ. В качестве группы сравнения выступила Контрольная группа, и именно расчетное давление в ПЖ было тем единственным критерием по которому анализируемые группы достоверно ( $p < 0,0001$ ) различались исходно.

Уже в ходе начавшейся работы, среди больных группы Левосимендана появились случаи выраженного снижения расчетного

давления в ПЖ после его инфузии. Таким образом устранялось основное противопоказание для проведения НКП, и эти больные составили спонтанно образовавшуюся группу сочетанного использования Левосимендана и Наружной Контрпульсации. Понятно, что оценка клинического результата у данной категории больных проводилась по отношению к группам Левосимендана и НКП. По основным клиническим факторам группы статистически не различались. Но ряд особенностей все-таки присутствовал. В целом, анализируемая группа схожа с группой Левосимедана. Единственное отличие заключалось в разнице значений ИНСС (ЛИНСС) в покое и на фоне выполнения ЭхоКГ-проб на наличие/отсутствие жизнеспособного миокарда, которая была достоверно выше среди пациентов комбинированной терапии ( $p = 0,015$ ). По сравнению с изолированной НКП по клинко-функциональным параметрам группа Левосименда+НКП представляла собой более тяжелый контингент. Для этих больных характерны более высокий показатель ШОКС ( $p = 0,031$ ), несмотря на сопоставимые ФК сердечной недостаточности и ТШХ; более низкая ОФВп ( $p = 0,019$ ) и менее значимый ее прирост ( $\Delta$ ОФВ) при фармакологических ЭхоКГ-пробах ( $p = 0,036$ ); серьезное повышение расчетного давления в ПЖ ( $p < 0,0001$ ) и снижение УИ ( $p = 0,024$ ).

По динамике ФК стенокардии у больных группы Левосимендан+НКП стабильно хороший результат определялся только в течение 1<sup>го</sup> полугодия ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,036$  и  $p = 0,038$  через 1, 3 и 6 месяцев соответственно), клинические проявления сердечной недостаточности удавалось удерживать в состоянии компенсации на протяжении года во всех группах ( $p < 0,0001$  через 1 и 3 месяца;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,019$  через 1 год). Наряду с общим улучшением самочувствия, определяется существенная положительная динамика результатов теста 6-минутной ходьбы и показателей ШОКС. Достоверность различий по отношению к исходным данным сохранялась до

1<sup>го</sup> года для ТШХ ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,003$ ,  $p = 0,001$  и  $p = 0,033$  через 1, 3, 6 и 12 месяцев соответственно) и до 6<sup>ти</sup> месяцев – для ШОКС ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,006$  и  $p = 0,003$  через 1, 3 и 6 месяцев соответственно).

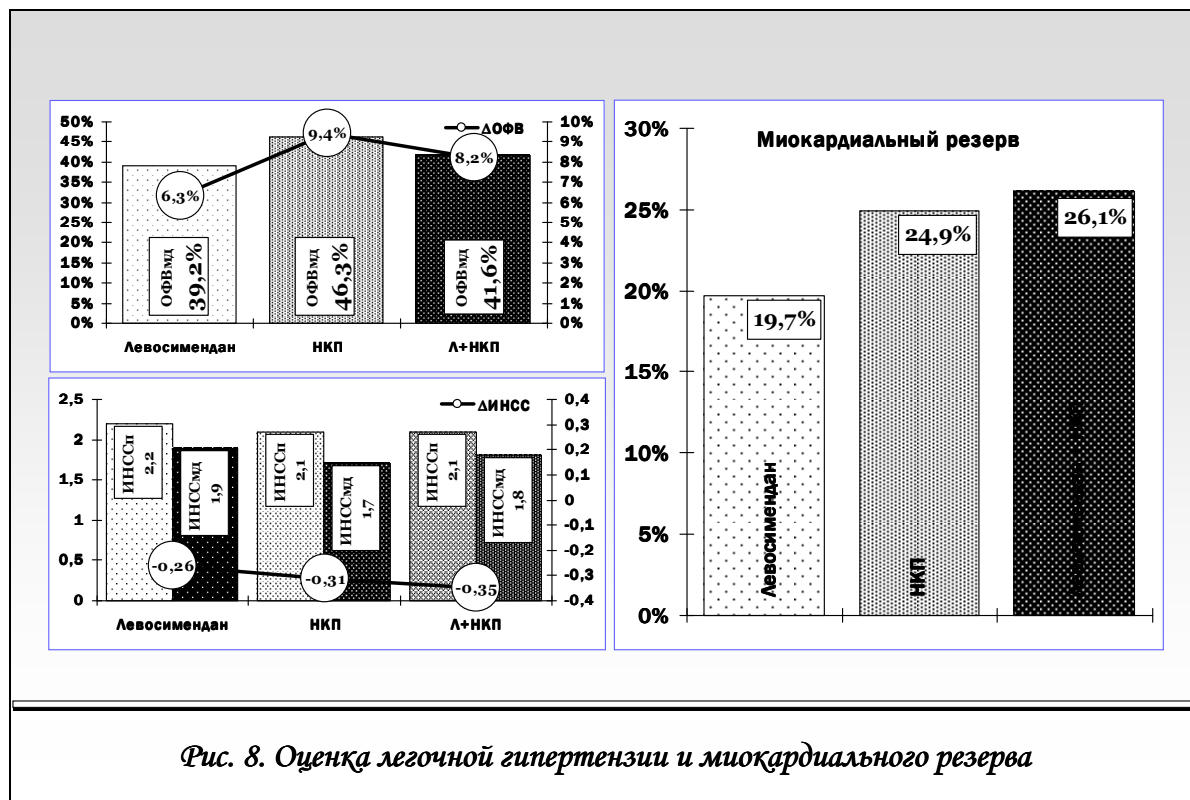
За весь период наблюдения значимых изменений АДс, АДд, и АДср нами не отмечено. Но на первой же контрольной точке определялось достоверное снижение ЧСС ( $p = 0,025$ ). В сроки через 3, 6 и 12 месяцев достоверности различий не достигнуто, хотя средние величины оставались на более низком уровне по сравнению с исходными данными. На 2<sup>м</sup> и 3<sup>м</sup> годах частота сердечных сокращений была существенно ниже исходных результатов ( $p = 0,033$  для 2<sup>го</sup> года и  $p = 0,041$  для 3<sup>го</sup> года).

По результатам ЭхоКГ в покое на протяжении всего срока наблюдения объемные показатели ЛЖ существенно не отклонялись от исходных значений. Особых изменений мы не наблюдали и в динамике ОФВ.

Расчетное давление в ПЖ в группе изолированного использования НКП было достоверно ниже по сравнению с группами, где применялась инотропная стимуляция ( $p < 0,0001$  в обоих случаях). Лечение Левосименданом приводит к достаточно стабильному и длительному уменьшению давления в ПЖ ( $p < 0,0001$  для 1<sup>го</sup>;  $p = 0,038$  – для 3<sup>го</sup>,  $p = 0,023$  – для 6<sup>го</sup> месяцев и  $p = 0,038$  для 2<sup>го</sup> года), что нивелировало исходные различия с группой НКП-терапии. Подобной закономерности мы не увидели для группы Левосимендан+НКП. Здесь статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение данного параметра имело место только на 1<sup>м</sup> месяце.

Анализ результатов фармакологической ЭхоКГ-пробы при оценке критериев наличия/отсутствия жизнеспособного миокарда показал более высокий прирост ОФВ ( $p = 0,036$ ) в группе пациентов, сразу же направляемых на НКП по сравнению с теми, кому перед проведением такого курса лечения потребовалась инотропная стимуляция. В то же время,

по отношению к группе Левосимендана, среди больных группы Левосимендан+Н КП более значимой оказалась  $\Delta$ ИНСС ( $p = 0,015$ ). Все остальные параметры были сопоставимы при сравнении групп Левосимендан+Н КП/Н КП и Левосимендан+Н КП/Левосимендан **рис. 8**.



На момент первичного обследования пациенты из группы Н КП оказались в более выгодном положении по значению УИ в сравнении с остальными двумя группами ( $p < 0,0001$  по отношению к группе Левосимендана;  $p = 0,024$  по отношению к группе Левосимендан+Н КП); анализ величин СИ и ОПСС существенных различий не показал.

В группе Левосимендан+Н КП значимость различий по величине УИ по сравнению с исходными данными сохранялась до 1<sup>го</sup> года ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,018$ ;  $p = 0,032$  и  $p = 0,026$  через 2, 3, 6 месяцев и 1 год соответственно). Увеличение СИ мы наблюдали на протяжении 6<sup>и</sup> месяцев ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,029$  в сроки через 2, 3 и 6 месяцев соответственно). Анализ динамики ОПСС продемонстрировал явные преимущества Н КП-терапии. В этой группе позитивный результат проведенного лечения сохранился в

течение всего срока наблюдения ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Для пациентов, у которых применялась комбинация Левосимендана с НКП значимый эффект мы наблюдали через 2 ( $p = 0,019$ ), 3 ( $p = 0,006$ ), 6 месяцев ( $p = 0,011$ ) и через 2 года ( $p = 0,037$ ). Аналогичный результат достигнут и в группе изолированного использования Левосимендана ( $p < 0,0001$  через 2, 6 месяцев и 1 год;  $p = 0,005$  через 3 месяца и  $p = 0,003$  через 2 года).

По исходным результатам пробы на ЭЗВД во всех 3<sup>х</sup> группах определено существенное угнетение функции эндотелия без статистически значимых различий между ними. На фоне проведенного лечения эти показатели в значительной степени улучшились на 1<sup>м</sup> месяце наблюдения ( $p = 0,035$ ;  $p = 0,005$  и  $p = 0,026$  для групп Левосимендана, НКП, Левосимендана+НКП соответственно). В дальнейшем, достоверность изменений определялась только среди пациентов, прошедших курс НКП ( $p = 0,033$  для 3<sup>го</sup> и 6<sup>го</sup> месяцев и  $p = 0,049$  для 1<sup>го</sup> года).

Положительные изменения, в той или иной степени, коснулись и уровня плазменной концентрации NT-проBNP. Во всех 3<sup>х</sup> группах нами отмечено серьезное снижение величин этого параметра по сравнению с исходными данными на 1<sup>м</sup> контрольном сроке ( $p < 0,0001$  для группы Левосимендана;  $p = 0,002$  и  $p = 0,003$  для групп НКП и Левосимендан+НКП соответственно). Значимость полученных различий сохранялась и через 3 месяца ( $p < 0,0001$  для группы Левосимендана;  $p = 0,026$  для группы НКП и  $p = 0,013$  для группы Левосимендан+НКП). На полугодовом сроке наблюдения достоверность изменений нивелирована в группе НКП-терапии; для пациентов, у которых применялась инотропная стимуляция значения NT-проBNP оставались существенно ниже исходных данных ( $p < 0,0001$  для группы Левосимендана и  $p = 0,044$  для группы Левосимендан+НКП). При последующем анализе значимость различий подтверждена только для пациентов группы изолированного применения

Левосимендана ( $p = 0,003$  для 1<sup>го</sup> и 2<sup>го</sup> годов наблюдения и  $p = 0,02$  для 3<sup>го</sup> года).

Схематично обобщенные сведения по степени выраженности полученных эффектов в результате применения разных стратегических подходов, представлены на **рис. 9**.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Левосимендан                                                                                                                                                    | НКП                                                                                                                                                          | Л+НКП                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Воздействие на клинические проявления</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИБС</li> <li>✓ сердечной недостаточности</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на ЭхоКГ критерии</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ КДО, КСО</li> <li>✓ ОФВ</li> <li>✓ Расчетное давление в ПЖ</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на параметры гемодинамики</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ УИ</li> <li>✓ СИ</li> <li>✓ ОПСС</li> </ul> </li> <li>● <b>Воздействие на функцию эндотелия</b></li> <li>● <b>Воздействие на концентрацию NT-proBNP</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>+</li> <li>+++</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>++</li> <li>+++</li> <li>+</li> <li>+++</li> <li>+</li> <li>+++</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>+++</li> <li>++</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>+</li> <li>+++</li> <li>++</li> <li>+</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>+</li> <li>++</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>++</li> <li>+</li> <li>+</li> <li>+</li> <li>+</li> </ul> |

**Рис. 9. Эффекты сочетания инотропной стимуляции ЛЕВОСИМЕНДАНОМ и НАРУЖНОЙ КОНПУЛЬСАЦИИ**

В группе Левосимендан+НКП за 3<sup>х</sup>-летний период наблюдения летальных исходов не было. Тем не менее, в 3<sup>х</sup> (15,8%) случаях зарегистрированы осложнения, послужившие причиной прекращения терапии, и которые мы напрямую связали с проводимыми мероприятиями. Все эти негативные исходы пришлось на этап курса НКП-терапии и развились непосредственно во время одного из первых сеансов: отек легких – у 1<sup>го</sup> пациента; пароксизм фибрилляции предсердий (у пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в анамнезе), потребовавший фармакологической кардиоверсии – в 1<sup>м</sup> случае и желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lawn еще у 1<sup>го</sup> больного. Еще у 3 (15,8%) пациентов на фоне сочетанного использования

инотропной стимуляции и наружной контрпульсации мы не отметили ожидаемого положительного влияния на уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности.

**Таблица 4**

Факторы прогноза эффективности лечения Левосимендан+Н КП

| Параметры                                | $\beta$ | P     | $\chi^2$ | P      |
|------------------------------------------|---------|-------|----------|--------|
| <i>Давление в ПЖ (&gt;40 мм рт. ст.)</i> | 0,160   | 0,017 | 7,29     | 0,0069 |
| <i>УИ</i>                                | -0,115  | 0,175 | 2,83     | 0,093  |
| <i>ЭЗВД</i>                              | -0,221  | 0,110 | 2,67     | 0,102  |
| <i>КСО в покое</i>                       | 0,020   | 0,132 | 2,28     | 0,131  |
| <i>ОФВмд</i>                             | -0,092  | 0,197 | 1,93     | 0,164  |
| <i>Возраст</i>                           | 0,054   | 0,241 | 1,48     | 0,223  |
| <i><math>\Delta</math>ОФВ</i>            | -0,199  | 0,255 | 1,41     | 0,235  |
| <i>ЧСС</i>                               | -0,032  | 0,275 | 1,31     | 0,253  |
| <i>ИНССмд</i>                            | 2,811   | 0,300 | 1,25     | 0,264  |
| <i>ОФВ в покое</i>                       | -0,063  | 0,332 | 0,95     | 0,330  |
| <i>Длительность ИБС</i>                  | -0,005  | 0,419 | 0,74     | 0,390  |
| <i>Длительность ХСН</i>                  | -0,036  | 0,483 | 0,74     | 0,390  |
| <i>КДО в покое</i>                       | 0,006   | 0,376 | 0,72     | 0,397  |
| <i><math>\Delta</math>ИНСС</i>           | 3,384   | 0,458 | 0,61     | 0,435  |
| <i>Кол-во пораженных артерий</i>         | 0,344   | 0,558 | 0,36     | 0,550  |
| <i>ИНСС в покое</i>                      | 1,189   | 0,575 | 0,34     | 0,562  |
| <i>АДд</i>                               | 0,010   | 0,704 | 0,14     | 0,708  |
| <i>МР</i>                                | 0,012   | 0,714 | 0,13     | 0,723  |
| <i>ФК стенокардии</i>                    | -0,086  | 0,760 | 0,09     | 0,763  |
| <i>ФК ХСН</i>                            | 0,165   | 0,768 | 0,09     | 0,763  |
| <i>АДср</i>                              | 0,005   | 0,836 | 0,04     | 0,837  |
| <i>ОПСС</i>                              | 0,000   | 0,862 | 0,03     | 0,863  |
| <i>NT-proBNP</i>                         | 0,0001  | 0,868 | 0,03     | 0,869  |
| <i>ТШХ</i>                               | -0,001  | 0,877 | 0,025    | 0,875  |
| <i>Кол-во перенесенных ИМ</i>            | -0,061  | 0,909 | 0,013    | 0,909  |
| <i>ШОКС</i>                              | -0,015  | 0,913 | 0,012    | 0,913  |
| <i>АДс</i>                               | -0,002  | 0,937 | 0,006    | 0,937  |
| <i>СИ</i>                                | 0,030   | 0,956 | 0,003    | 0,956  |

Согласно проведенному анализу, у данной категории пациентов эффективность лечения оказалась существенно связана только с 3<sup>мя</sup>

критериями:  $\Delta$ ИНСС ( $p = 0,017$ ); миокардиальным резервом ( $p < 0,0001$ ) и расчетным давлением в ПЖ ( $p < 0,0001$ ). Несмотря на полученные различия, в качестве независимого предиктора, влияющего на исход лечения, определено только расчетное давление в правом желудочке (табл. 4).

При решении вопроса о возможности использования такого стратегического подхода, можно руководствоваться алгоритмом, представленном на рис. 10.

Исходя из уже имеющегося у нас опыта, такая схема обеспечивает более эффективное и безопасное применение НКП у больных с сердечной недостаточностью на фоне ИБС и расширяет показания для нее в рамках данной категории пациентов.



Обобщая все вышеизложенное по итогам применения НКП-терапии у больных ИБС со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ и «симптомных» по проявлениям сердечной недостаточности, мы приходим к заключению, что с учетом некоторых параметров фармакологического (с

добутамином/курантилом) ЭхоКГ-теста, отвечающих за наличие/отсутствие жизнеспособного миокарда и его объем, исходное значение расчетного давления в ПЖ ( $\leq 40$  мм рт. ст.) и уровень NT-proBNP ( $\leq 1600$  пг/мл), Наружная Контрпульсация принимает черты в достаточной степени эффективного и относительно безопасного вспомогательного метода в комплексном подходе к лечению этой сложной категории пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Инотропная стимуляция – высокоэффективной компонент в комплексной терапии пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью.
2. Присоединение однократной 24-часовой инфузии левосимендана к традиционной (оптимальной!) фармакотерапии больных ИБС с клинически выраженной ХСН приводит к статистически достоверному уменьшению клинических проявлений как стенокардии (снижение ФК стенокардии  $\geq 1$  класс;  $0,023 = p < 0,05$ ), так и сердечной недостаточности (снижение ФК сердечной недостаточности  $\geq 1$  класс,  $p < 0,0001$ ; показателя ШОКС,  $p < 0,0001$ ; увеличение дистанции при ТШХ,  $0,001 = p < 0,0001$ ), что позволяет не только снизить дозы традиционно используемых негликозидных инотропных препаратов и уменьшить продолжительность их введения, но также ускорить период достижения стабилизации больного и сократить этап стационарного лечения.
3. Применение левосимендана существенно улучшает основные параметры сократимости миокарда ЛЖ, центральной и периферической гемодинамики, значимо снижает систолическое давление в правом желудочке, оказывает выраженное воздействие на биохимический маркер сердечной недостаточности – NT-proBNP. При этом демонстрируются явные преимущества по отношению к добутамину.

4. Длительность положительного клинического влияния левосимендана по субъективным ощущениям пациентов, параметрам диагностических и лабораторных тестов сохраняется до 6 месяцев. Повторные курсы лечения могут пролонгировать первоначально достигнутый эффект сроком до 3<sup>х</sup> лет.
5. Наличие/отсутствие жизнеспособного миокарда при фармакологической ЭхоКГ пробе с малыми дозами добутамина – высокоинформативный метод неинвазивной диагностики при прогнозировании положительного результата применения левосимендана в группе пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ИБС. Чем больше объем жизнеспособного миокарда (т.е. чем выше миокардиальный резерв, прирост ОФВ и чем интенсивнее ИНСС стремится к 1), тем больший эффект от лечения левосименданом можно ожидать. При отсутствии жизнеспособного миокарда – терапия левосименданом бесперспективна.
6. В группе больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, ≈ в 84% случаев НКП может эффективно и безопасно использоваться в качестве вспомогательного метода в комплексном лечении этой категории пациентов.
7. Оптимизация медикаментозной терапии в сочетании с курсом наружной контрпульсации приводит к уменьшению клинических проявлений стенокардии в сроки до 3<sup>х</sup> лет, сердечной недостаточности – до 1<sup>го</sup> года с положительной динамикой показателей теста 6<sup>ти</sup>-минутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния.
8. Несмотря на отсутствие значимых изменений сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ после НКП терапии (включая повторные курсы лечения), отмечается увеличение сердечного индекса и снижение концентрации NT-proBNP с сохранением эффекта до 3<sup>х</sup>

месяцев, а также уменьшение общего периферического сопротивления до 3<sup>х</sup> лет включительно. Наружная контрпульсация приводит к достоверному снижению ОПСС, что сопряжено со снижением постнагрузки; к повышению функциональной активности эндотелия, участвующей в обеспечении длительного клинического эффекта НКП.

9. Отсутствие жизнеспособного миокарда при фармакологической ЭхоКГ пробе с малыми дозами добутамина свидетельствует о бесперспективности лечения НКП. Высокие показатели расчетного давления в ПЖ (>45 мм рт. ст.) – основное противопоказание для данного вида терапии у пациентов с ИБС и сопутствующей сердечной недостаточностью.
10. Значимое снижение расчетного давления в ПЖ ( $\leq 45$  мм рт. ст.) в результате гемодинамических эффектов левосимендана дает возможность расширить показания к последующему безопасному использованию НКП.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Главным принципом лечения больного с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью должна стать оптимизация фармакотерапии в соответствии с современными «Рекомендациями...» по лечению данного контингента пациентов.
2. Применение инотропной поддержки у больных с сердечной недостаточностью на фоне ИБС должно осуществляться только при наличии обоснованных показаний и только в стационарных условиях. Выбор между инотропными средствами по возможности необходимо решать в пользу левосимендана, как обладающего наименьшим количеством побочных эффектов на сегодняшний день.
3. При отсутствии значимого клинического результата на фоне использования добутамина в качестве инотропного средства первой

линии, различия фармакологического действия добутамина и левосимендана допускают сочетанное их применение для достижения более выраженного и/или более продолжительного эффекта.

4. У пациентов с хорошим резервом миокарда, расчетным давлением в ПЖ <45 мм рт. ст. улучшения клинического состояния можно ожидать от проведения стандартного курса наружной контрпульсации в дополнение к оптимальному консервативному лечению. При плохой переносимости высокого давления манжет, можно варьировать показателем диастолической аугментации в более низких значениях (от 1,1 до 1,5).
5. Для оценки перспективности лечения как левосименданом, так и НКП в протокол обследования пациента ИБС в сочетании с сердечной недостаточностью должна быть включена фармакологическая ЭхоКГ проба с малыми дозами добутамина на предмет выявления наличия/отсутствия жизнеспособного миокарда. При миокардиальном резерве  $\leq 18\%$ , приросте ОФВ <5% вероятность положительного результата лечения крайне низкая.
6. С целью пролонгации достигнутого эффекта, а также в зависимости от развития клинической ситуации возможно проведение повторной инфузии левосимендана или курса НКП. При этом сроки определяются строго индивидуально.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили, Ю.И. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, А.З. Рахимов, Е.М. Суркичин, В.П. Алимов, М.А. Джалилов // CardioСоматика. –2011. –№ 3. –С. 5-12.
2. Камардинов, Д.Х. Альтернативные методы в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью: наружная контрпульсация / Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2010. –№ 6. –С. 179-183.
3. Бузиашвили, Ю.И. Возможность применения наружной контрпульсации в комплексной терапии больных ИБС с сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Джалилов, А.З. Рахимов, В.П. Алимов // Креативная кардиология. – 2010. –№ 2. –С. 106-113.
4. Бокерия, Л.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, И.В. Кокшенева, Д.Х. Камардинов, С.А. Шедания, Ш.Х. Самадов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. –2009. –№ 6. –С. 51-63.
5. Рахимов, А.З. Сравнение эффективности левосимендана и добутамина в улучшении основных эхокардиографических, гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных ИБС с ХСН / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Сердечная недостаточность. –2009. –№ 1. –С. 22-25.

6. Бузиашвили, Ю.И. Возможности наружной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца / Ю.И. Бузиашвили, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, А.З. Рахимов, М.М. Степанов, М.А. Джалилов, Р.Р. Мадалимов, Е.Д. Чоладзе, Б.Р. Сандухадзе // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. – С. 100-108.
7. Кокшенева, И.В. Опыт успешного лечения больного ишемической болезнью сердца с обширной постинфарктной аневризмой левого желудочка, низкой сократительной функцией миокарда, застойной сердечной недостаточностью с помощью комплекса современных «нехирургических» стратегий / И.В. Кокшенева, Т.Г. Лобжанидзе, Д.Х. Камардинов, А.В. Стаферов, С.А. Шедания, Ш.Х. Самадов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 179-183.
8. Бузиашвили, Ю.И. Оценка внутри- и межжелудочковой асинхронии по данным 2D ЭхоКГ и ТМДЭхоКГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Л.С. Шахназарян, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, Т.В. Бурдули, А.З. Рахимов, Р.Р. Мадалимов, Н.Г. Рахмихудоева // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 71-79.
9. Камардинов Д.Х. Возможности современных терапевтических стратегий при хронической сердечной недостаточности / Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, А.З., Рахимов Л.С. Шахназарян, В.И. Йошина, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 55-64.
10. Рахимов, А.З. Сравнение эффективности левосимендана и добутамина у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, Г.И. Кассирский, Н.В.

Церетели, С.Т. Мацкеплишвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 48-54.

11. Камардинов, Д.Х. Влияние левосимендана на клинико-функциональное состояние больных ИБС с сердечной недостаточностью / Д.Х. Камардинов., А.З. Рахимов, Э.Ф. Тугеева, С.Т. Мацкеплишвили, Л.С. Шахназарян, С.А. Шедания, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 41-48.
12. Рахимов, А.З. Возможности использования левосимендана в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 30-41.
13. Шахназарян, Л.С. Применение тканевой доплерографии у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Л.С. Шахназарян, Э.У. Асымбекова, Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 24-29.
14. Lapanashvili, L. Therapeutic value of muscular counterpulsation after coronary bypass grafting operation / Lapanashvili L., Buziashvili Y., Matskeplishvili S., Lobjanidze T., Yoshina V., Kamardinov D., Tugeeva E., Bockeria L. // Journal of Cardiac Surgery. –2009. –№ 24. –С. 134-140.
15. Бокерия, Л.А. Возможности использования оригинального метода наружной мышечной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца в условиях кардиохирургического стационара / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2005. –№ 5. –С. 4-11.
16. Бузиашвили, Ю.И. Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон,

- М.Р. Григорян, Л.А. Бокерия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2005. –№ 5. –С. 79-82.
17. Бокерия, Л.А. Влияние наружной мышечной контрпульсации на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, М.Б. Ушерзон, Э.Ф. Тугеева, Д.Т. Чичуа, Д.Х. Камардинов, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 2. –С. 63-69.
18. Бокерия, Л.А. Применение аутологичных стволовых клеток костного мозга для регенерационной терапии ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2004. –№ 9. –С. 15-23.
19. Бокерия, Л.А. Применение мышечной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, С.Т. Мацкеплишвили, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов, Т.Г. Лобжанидзе, Э.Ф. Тугеева // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2004. –№ 9. –С. 30-37.
20. Камардинов, Д.Х. Дифференцированный подход к применению инотропной стимуляции левосименданом на основании результатов фармакологической стресс-ЭхоКГ у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Д.Х. Камардинов, А.З. Рахимов, Э.Ф. Тугеева, В.И. Иошина, В.П. Алимов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2012. –№ 3. – С. 114.
21. Рахимов, А.З. Диагностические критерии ожидаемой эффективности применения левосимендана при стресс-ЭхоКГ у больных ИБС с ХСН /

- А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, В.И. Йошина, В.П. Алимов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2011. –№ 6. –С. 256.
22. Камардинов, Д.Х. Клиническая эффективность сочетания инотропной стимуляции левосименданом и наружной контрпульсации в терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Д.Х. Камардинов, А.З. Рахимов, Э.Ф. Тугеева, В.И. Йошина, В.П. Алимов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2011. –№ 6. –С. 242.
23. Камардинов, Д.Х. Значение фармакологической стресс-ЭхоКГ с добутамином при прогнозировании эффективности применения левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Д.Х. Камардинов, А.З. Рахимов, Э.Ф. Тугеева, В.И. Йошина, В.П. Алимов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2010. –№ 6. –С. 258.
24. Бузиашвили, Ю.И. Возможность применения наружной контрпульсации в комплексной терапии больных ИБС с сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Джалилов, А.З. Рахимов, В.П. Алимов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 6. –С. 297.
25. Рахимов, А.З. Различие эффектов левосимендана и добутамина у больных ИБС с ХСН / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, Н.Г. Рахмихудоева, Ш.Х. Самадов, С.А. Шедания, М.А. Джалилов, Е.Д. Чоладзе // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 3. –С. 175.
26. Бузиашвили, Ю.И. Оценка внутри- и межжелудочковой по данным 2D ЭхоКГ и ТМДЭХО-КГ у пациентов с ХСН / Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Л.С. Шахназарян, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов,

- Т.В. Бурдули // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 6. – С. 279.
27. Бузиашвили, Ю.И. Возможности наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с ИБС / Ю.И. Бузиашвили, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, А.З. Рахимов, М.А. Джалилов, Р.Р. Мадалимов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 6. – С. 279.
28. Бузиашвили, Ю.И. Сопоставление внутри- и межжелудочковой асинхронии у пациентов ИБС с хронической сердечной недостаточностью по данным 2D ЭхоКГ и тканевой доплерографии с клинической картиной ХСН / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, Л.С. Шахназарян, Д.Х. Камардинов, Т.В. Бурдули, А.З. Рахимов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 3. – С. 166.
29. Бузиашвили, Ю.И. Динамика сегментарной систолической функции левого желудочка по данным тканевой доплерографии на фоне лечения левосименданом / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, А.З. Рахимов, Л.С. Шахназарян, С.В. Мадоян, Б.Р. Сандухадзе, Г.О. Чахая // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. –№ 3. –С. 163.
30. Рахимов, А.З. Гемодинамические эффекты левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Л.С. Шахназарян, К.Л. Гагиев, С.Т. Мацкеплишвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 3. –С. 169.
31. Бокерия, Л.А. Трансплантация клеток костного мозга улучшает клиническое состояние пациентов ишемической болезнью сердца / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов,

- М.Б. Ушерзон, М.Р. Григорян, Е.П. Голубев // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2007. –№ 6. –С. 300.
32. Бокерия, Л.А. Результаты применения моноклеарных клеток костного мозга в комплексной терапии сердечной недостаточности / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Р. Григорян, Е.П. Голубев, М.Б. Ушерзон // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2007. –№ 6. –С. 300.
33. Шахназарян Л.С. Внутри- и межжелудочковая асинхрония у пациентов ИБС с хронической сердечной недостаточностью по данным 2D ЭхоКГ и тканевой доплерографии / Л.С. Шахназарян, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, М.Б. Ушерзон, Д.Х. Камардинов, Т.В. Бурдули, М.Р. Григорян, Ю.И. Бузиашвили // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2007. –№ 6. –С. 293.
34. Рахимов, А.З. Динамика сегментарной систолической функции левого желудочка по данным тканевой доплерографии на фоне лечения левосименданом / А.З. Рахимов, Э.Ф. Тугеева, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, Л.С. Шахназарян, С.В. Мадоян, С.Г. Амбатьелло, Т.Г. Лобжанидзе, М.Б. Ушерзон, М.М. Степанов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2007. –№ 6. –С. 292.
35. Бузиашвили, Ю.И. Возможности использования нового инотропного препарата левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, В.И. Иошина, Э.Ф. Тугеева, А.З. Рахимов, Е.В. Жертовская, И.П. Шуваев, С.В. Мадоян // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2006. –№ 5. –С. 261.
36. Бокерия, Л.А. Результаты лечения сердечной недостаточности аутологичными стволовыми клетками костного мозга у больных с ИБС / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х.

Камардинов, М.Р. Григорян // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2006. –№ 3. –С. 205.

37. Бокерия, Л.А. Применение моноклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности у больных ИБС / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, Т.В. Бурдули, Е.П. Голубев, М.К. Чередниченко, М.Р. Григорян // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 11. –С. 298.
38. Бокерия, Л.А. Наружная мышечная контрпульсация и ее значение в комплексной терапии больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 11. –С. 286.
39. Бокерия, Л.А. Возможности использования оригинального метода наружной мышечной контрпульсации у больных ИБС в условиях кардиохирургического стационара / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 11. –С. 282.
40. Бокерия, Л.А. Возможность применения моноклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, Т.В. Бурдули, Е.П. Голубев, М.К. Чередниченко, М.Р. Григорян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2005. –№ 4. –С. 45-46
41. Бокерия, Л.А. Динамика показателей центральной гемодинамики у больных ИБС в раннем периоде после операции аортокоронарного

- шунтирования при терапии наружной мышечной контрпульсацией / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2005. –№ 4. –С. 44-45
42. Бокерия, Л.А. Первый опыт применения мононуклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, Т.В. Бурдули, Е.П. Голубев, М.К. Чередниченко, М.Р. // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. – № 3. –С. 183
43. Бузиашвили, Ю.И. Трансплантация клеток костного мозга для регенеративной терапии ишемической болезни сердца / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 3. –С. 180
44. Бокерия, Л.А. Влияние наружной мышечной контрпульсации на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, Б.Р. Сандухадзе, Ц.А. Гунджуа // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2005. –№ 3. –С. 162
45. Бокерия, Л.А. Влияние наружной мышечной контрпульсации на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, С.Т. Мацкеплишвили, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов, Т.Г. Лобжанидзе // Бюлл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2004. –№ 11. –С. 314