

Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности

Ангелина Анатольевна Петрухина*, Сергей Николаевич Терещенко,
Игорь Витальевич Жиров

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обзор анализирует новый метод лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса – модуляцию сердечных сокращений (МСС). МСС осуществляется за счет подачи электрических импульсов в абсолютно рефрактерный миокард желудочков, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда кислородом. Использование метода не зависит от длительности комплекса QRS, следовательно, может быть показана пациентам, не подходящим для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Следует отметить, что применение МСС для лечения ХСН должно начинаться только на фоне максимально активной терапии при ее недостаточной эффективности. Это не альтернатива, а дополнение к максимально активной терапии больных. Клинические исследования в первую очередь нацелены на пациентов с нормальной длительностью QRS ввиду того, что СРТ является оптимальной возможностью лечения пациентов с удлинённым QRS. Обсуждаются результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности лечения больных ХСН (n=617) в рандомизированных клинических исследованиях FIX-HF-3 (n=25), FIX-HF-4 (n=164), FIX-HF-5 (n=428). Исходные характеристики пациентов были аналогичны для всех 3-х исследований. Все участники получали оптимальную медикаментозную терапию, имели нормальную длительность QRS. Все пациенты были II и III функционального класса (по NYHA). В исследованиях проводился анализ изменений функционального класса NYHA, фракции выброса, пикового потребления кислорода (VO₂), предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Проводилась оценка качества жизни по результатам Миннесотского опросника, уровень смертности сравнивался с прогнозируемым по шкале MAGGIC. МСС благоприятно влияла на выживаемость и качество жизни пациентов. Однако для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, имплантируемые устройства, модуляция сердечной сократимости.

Для цитирования: Петрухина А.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):574-581. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-574-581

Modulation of Cardiac Contractility – a New Method in the Treatment of Heart Failure

Angelina A. Petrukhnina*, Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Zhiron

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The review analyzes new treatment for patients with chronic heart failure (CHF) with low ejection fraction – cardiac contractility modulation (CCM). CCM is carried out by supplying electric signals to an absolutely refractory ventricular myocardium, to elicit a positive inotropic effect without increasing myocardial oxygen consumption. These effects are independent on QRS duration; consequently, the therapy might be beneficial for patients who are not candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT). It should be noted that the use of CCM treatment of CHF should begin only with maximum active therapy when its efficacy is not enough. It is not an alternative, but complement to the most active treatment of patients. Clinical studies primarily focused on patients with normal QRS duration because the CPT is optimal treatment of patients with prolonged QRS. The article focuses on the prerequisites for the development of the method and discusses the results obtained when evaluating the clinical efficacy and safety of treatment of patients with CHF in randomized clinical trials FIX-HF-3 (n=25), FIX-HF-4 (n=164), FIX-HF-5 (n=428). The total number of patients included into these studies was 617 people. Baseline patient characteristics were similar for all 3 studies. All participants received optimal medical therapy, had a normal QRS duration. All patients were II and III functional class (by NYHA). The studies analyzed the changes in NYHA class, ejection fraction, peak oxygen consumption (VO₂), the precursor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level. Quality of life was assessed by the Minnesota questionnaire; the mortality rate was compared with that predicted by MAGGIC scale. CCM therapy had beneficial effect on the survival and quality of life in patients with CHF. However, more data is needed to assess long-term effects of the CCM therapy.

Keywords: chronic heart failure, implanted devices, cardiac contractility modulation.

For citation: Petrukhnina A.A., Tereshchenko S.N., Zhiron I.V. Modulation of Cardiac Contractility – a New Method in the Treatment of Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):574-581. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-574-581

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): angelina-heart@yandex.ru

Received/Поступила: 08.07.2016

Accepted/Принята в печать: 20.10.2016

Введение

За последние два десятилетия появилось множество лекарственных препаратов, неопровержимо доказавших свою эффективность, однако, несмотря на четкое следование клиническим рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (ФВ), показатели смертности сохраняются на высоком уровне. Справедливо отметить снижение смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) и от сердечно-сосудистых событий, что связано с использованием хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Но все это привело к увеличению в популяции числа пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [1]. Однако не всегда возможно медикаментозно обеспечить адекватное уменьшение выраженности симптомов и достичь гемодинамической компенсации.

В то же время произошла революция в разработке новых способов для лечения сердечной недостаточности – появились такие устройства, как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор (ИКД) и модуляция сердечной сократимости (МСС), которые представляют дополнительные возможности для облегчения симптоматики у пациентов, резистентных к лекарственной терапии.

Стоит обратить внимание, что стимулом для поиска новых аппаратных методов послужили результаты клинического использования СРТ, демонстрирующие улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов [2] наряду с улучшением функции левого желудочка [3] и сохранением жизнеспособности миокарда [4]. Но СРТ рекомендована пациентам с симптоматической ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ и продолжительностью QRS ≥ 120 мкс. Наиболее выраженные результаты достигаются при QRS > 150 мкс и блокаде левой ножки пучка Гиса. Вследствие этого далеко не все пациенты с ХСН являются подходящими кандидатами для проведения СРТ. Более того, 60% пациентов с ХСН имеют нормальную продолжительность QRS и, по меньшей мере, 30% пациентов, прошедших СРТ, не дают клинического ответа [4]. Таким образом, развитие новых аппаратных методов лечения для пациентов со стойкими симптомами независимо от оптимальной лекарственной терапии остается важной задачей.

Таким инновационным методом лечения пациентов с ХСН может послужить МСС.

Механизм действия модуляции сердечной сократимости

МСС осуществляется за счет подачи двухфазного электрического импульса (стимула) высокого напряжения в перегородку правого желудочка в период абсолютной рефрактерности при обнаружении деполя-

ризации ткани в рамках комплекса QRS с временной поддержкой. Импульсы МСС уникальны, они не индуцируют новое сокращение сердца, не обладают способностью к дефибрилляции, а увеличивают силу сокращения, улучшая функцию клеток сердечной мышцы. МСС фактически увеличивает ФВ приблизительно на 5%, и со временем улучшает другие параметры сердечной деятельности и симптомы в целом. Механизм действия включает в себя: улучшение обмена кальция в сердечной мышце за счет повышения уровня фосфоламбана, восстановление функции Ca-транспортной АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума сети Ca²⁺АТФаза 2a, и кальциевых каналцев L-типа, которые расположены непосредственно в месте нанесения импульсов МСС [5].

В нескольких работах изучались механизмы, с помощью которых импульсы МСС оказывают влияние на функцию миокарда на регионарном и общем уровне. Более ранние исследования показали, что электромагнитные поля могут оказывать влияние на взаимодействие белков и генную экспрессию [6]. С учетом того факта, что повышение сократимости под воздействием МСС не сопровождается увеличением потребления O₂, импульсы МСС могут оказывать непосредственное влияние на физиологию клетки помимо типичных кратковременных эффектов на обмен кальция, лежащих в основе фармакологических инотропных эффектов. Для изучения этой гипотезы у животных были взяты образцы миокарда для проведения молекулярного и биохимического анализов [7,8]. Образцы брали из участка в области межжелудочковой перегородки (около места нанесения импульсов МСС) и из более удаленной области свободной стенки ЛЖ. Акцент был сделан на гены и белки, содержащиеся в тканях в большом количестве, и в отношении которых было известно, что наличие сердечной недостаточности оказывает существенное влияние на их содержание в тканях. Было показано, что наиболее быстро эффект от МСС-терапии наблюдался на участке, близко расположенном к месту подачи импульсов. В этом случае в течение нескольких минут происходит повышение фосфорилирования фосфоламбана, который является ключевым белком, модулирующим активность Ca²⁺АТФаза 2a, что, в свою очередь, обеспечивает обмен кальция в саркоплазматическом ретикулуме [8]. Экспрессия Ca²⁺АТФаза 2a снижалась у нелеченых животных с ХСН как в области межжелудочковой перегородки («вблизи»), так и в удаленной области свободной стенки ЛЖ («удаленно»). В тканях животных, получавших кратковременную (4 ч) МСС-терапию, наблюдалось повышение экспрессии Ca²⁺АТФаза 2a в области, прилегающей к месту подачи сигналов МСС, но не в удаленных областях. А при постоянном использовании наблюдалось улучшение экспрессии гена

Ca²⁺АТФаза 2а в обеих областях – и в прилегающей, и в отдаленной области. Эти данные соответствуют результатам, полученным на примере других генов, чья экспрессия снижается при ХСН. Например, при изучении мозгового натрийуретического пептида (BNP) при нелеченой сердечной недостаточности наблюдалась гиперэкспрессия, которая снижалась только в области электростимуляции МСС при кратковременном воздействии. При постоянном лечении МСС стабильное снижение наблюдалось как в области стимуляции, так и в отдаленной области. То, что экспрессия генов улучшается кратковременно только в области непосредственного терапевтического воздействия, свидетельствует о том, что эффекты МСС-терапии являются локальными и прямыми. Факт, что экспрессия улучшалась при длительном воздействии в обеих областях, может быть обусловлен двумя возможными причинами. Во-первых, изменения экспрессии генов на отдаленных участках могут быть вторичными по отношению к общему благоприятному изменению гемодинамики вследствие длительной МСС-терапии. Во-вторых, может возникать непосредственный эффект, который передается на удаленные участки через щелевые контакты. У пациентов с ХСН на поздних стадиях экспрессия белков межклеточных щелевых контактов и их активность снижены, что замедляет передачу электрических сигналов от одних клеток миокарда к другим, и вносит свой вклад в развитие аритмий [9]. Данные исследования на животных подтвердились результатами биопсии, проведенной 11 пациентам с сердечной недостаточностью. Биопсия была проведена на этапе включения в исследование (до начала терапии МСС) и через 3 и 6 мес [10]. Наиболее интересен тот факт, что улучшение генной экспрессии коррелировало с улучшением значений пикового VO₂ и качества жизни у больных ХСН по Миннесотскому опроснику [11]. Эти корреляции наблюдались у пациентов с ИБС, а также у пациентов с кардиомиопатией. Представленные данные свидетельствуют о том, что МСС-терапия запускает обратное ремоделирование левого желудочка резэкспрессией фетальной генной программы и нормализует экспрессию ключевых генов, отвечающих за цикл обмена Ca²⁺ при формировании синусового ритма (СР) и за удлинение ответа [12].

В одном из доклинических исследований экспрессии мРНК была изучена экспрессия миокардиального белка в рамках вышеупомянутых исследований на животных. Миокард был исследован в прилегающей и отдаленной областях от точки подачи сигнала МСС [13]. Уровень белка бета 1-адренорецепторов, Ca²⁺АТФаза 2а, фосфолампана снизился, а уровень BNP значительно возрос в группе сравнения с плацебо по отношению к основной группе. МСС терапия восстановила экспрессию всех измеряемых белков.

Таким образом, когда фармакологическая терапия имеет ряд ограничений, целесообразно обратить внимание на новые методы терапии и изучить их возможности в обеспечении дополнительного благоприятного клинического эффекта для пациентов ХСН. СРТ показана лишь пациентам с увеличенной длительностью комплекса QRS (около 40% от всех больных с ХСН) [14]. Согласно опубликованным в последнее время европейским регистрам даже в широкой популяции пациентов с различной длительностью QRS процент получивших терапию в кардиологических отделениях стационаров и отвечавших современным показаниям для СРТ составил 6%, и среди них только примерно у трети пациентов были имплантированы устройства для СРТ [15, 16].

Как уже говорилось выше, МСС передает электрический импульс в период абсолютной рефрактерности миокарда желудочков и увеличивает силу сокращения левого желудочка (ЛЖ), и таким образом повышают толерантность к физической нагрузке, улучшают качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью [17, 18]. Эффекты воздействия не зависят от длительности QRS и должны дополнять действие СРТ. В первом имплантируемом устройстве для проведения МСС-терапии (OPTIMIZER II) использовались импульсы с высокой энергией, в 50-100 раз больше, чем в обычных кардиостимуляторах, поэтому реимплантация требовалась каждые 6-8 мес. Недостатки этой модели были устранены в OPTIMIZER III с появлением аккумуляторных источников питания, заряжаемых чрескожно. Во всех устройствах OPTIMIZER используются безопасные режимы для предотвращения подачи импульса при возникновении аритмий, включающие в себя сохраненные электрокардиограммы от предсердного и желудочкового электродов.

Стимулы МСС, которые используются в клинической практике, наносятся через ~30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса ±7V общей продолжительностью ~20 мс. Эти стимулы не вызывают возникновения нового потенциала действия или сокращения, как это происходит в случае экстрасистолы или постэкстрасистолических сокращений. Более того, эти импульсы не влияют на последовательность электрической или механической активации сердца. Именно поэтому сигналы МСС носят название «невозбуждающих».

Техника имплантации

Система OPTIMIZER состоит из имплантируемого электрокардиостимулятора (ЭКС) и трех эндокардиальных электродов: 1-го правопредсердного и 2-х правожелудочковых. Устройство имплантируется трансовенозно под местной анестезией. МСС генерирует импульсы, наносимые на область перегородки со сторо-

ны правого желудочка с помощью 2-х эндокардиальных электродов. Дополнительный электрод в правом предсердии используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий. Импульсы модуляции сократимости сердца обладают энергией, превышающей импульсы, стандартного ЭКС в 50-100 раз, и поэтому легко выявляются при стандартной электрокардиографии. За исключением наложения электрического артефакта на комплекс QRS, как правило, других изменений не наблюдается. Имплантации устройства должно предшествовать пробное применение МСС под контролем внутрисердечной гемодинамики. Уже через несколько минут нанесения импульсов МСС можно выявить некоторое увеличение силы сокращения желудочка, которое проявляется увеличением давления в ЛЖ и скоростью увеличения ДЛЖ (давления в левом желудочке) (dP/dt_{max}) [7, 18-20]. Увеличение максимальной скорости подъема ДЛЖ (dP/dt_{max} , показатель систолической функции), по крайней мере, на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Если таких изменений достичь не удается даже после изменения положения эндокардиальных электродов, устройство не имплантируют. Изменение dP/dt_{max} при кратковременной МСС не зависит от длительности QRS [10, 11]. Более того, у пациентов с увеличенной длительностью QRS кратковременные эффекты МСС для сократительной функции дополняют эффекты СРТ, что является вполне ожидаемым, так как данная терапия не направлена против диссинхронии [10].

Влияние на энергетический обмен миокарда

Влияние МСС на энергетику миокарда – важный фактор, который следует учитывать при оценке долгосрочной безопасности и эффективности метода. Поэтому кратковременное влияние МСС на энергетику миокарда изучалось в клиническом исследовании, в котором измеряли потребление кислорода миокардом и dP/dt_{max} ЛЖ у девяти пациентов, которые подвергались кратковременному воздействию импульсов МСС [21]. В этом исследовании кратковременная МСС терапия сопровождалась увеличением dP/dt_{max} с ~630 до ~800 мм рт. ст./с (увеличение на ~20%). Несмотря на кратковременное увеличение сократительной способности миокарда, значимого увеличения потребления кислорода миокардом не наблюдалось. Было выполнено сравнение этих данных с данными Nelson и соавт. [22], которые также измеряли потребление кислорода миокардом и dP/dt_{max} при временной электростимуляции правого желудочка и обоих желудочков. В этом исследовании сократительная способность в первую очередь повысилась вследствие применения СРТ и затем

– приему добутамина для достижения сравнимого увеличения dP/dt_{max} . Как и ожидалось, с учетом его действия на обмен ионов кальция добутамин способствовал увеличению dP/dt_{max} и потреблению кислорода миокардом. При этом МСС способствовала увеличению dP/dt_{max} , но не потреблению кислорода миокардом. Таким образом, как и в случае СРТ, кратковременное умеренное увеличение сократительной способности, которое достигается на фоне МСС, не сопровождается увеличением потребности в энергии. В дополнение к вышеупомянутым гемодинамическим эффектам при длительном применении импульсов МСС было также описано улучшение функции желудочков в целом [23, 24]. В одном исследовании 30 пациентам с ФВ < 35% и с симптомами ХСН III класса по классификации NYHA, данная процедура проводилась, несмотря на оптимальную лекарственную терапию. По результатам трехмерной эхокардиографии оказалось, что за счет применения МСС на фоне базовой оптимальной медикаментозной терапии можно добиться обратного ремоделирования ЛЖ [24].

Оценка клинической эффективности и безопасности применения модуляции сердечной сократимости

В ранних исследованиях для проведения краткосрочной МСС импульсы наносили через временные эндокардиальные электроды, вводимые трансвенозно. Первое исследование по изучению эффектов МСС включало пациентов с сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. МСС применяли как дополнение к проводимым инвазивным вмешательствам, таким как электрофизиологическое исследование или имплантация ЭКС [25]. После двух часов воздействия МСС сократимость миокарда увеличилась на 10%. Измерения производили по максимальной скорости давления в левом желудочке dP/dt_{max} . Однако ограничением этого исследования было то, что в качестве контроля использовали двухкамерную т.е. Р-сопряженную стимуляцию правого желудочка. Хотя этот метод стимуляции облегчает стандартизацию частоты фоновых сокращений сердца и обеспечивает надлежащий хронометраж МСС, при его воздействии на исходную гемодинамику пациента проявляются хорошо известные негативные воздействия стимуляции правого желудочка, а именно – снижение пикового давления в левом желудочке и dP/dt [26].

Положительный результат кратковременного воздействия инициировал необходимость проведения долгосрочных исследований с имплантацией устройства для МСС.

В первых двух (не слепых и не контролируемых) клинических исследованиях, посвященных возможности длительного применения МСС, использовался Опти-

майзер II (Optimizer II- производитель Impulse Dynamics). В исследование (FIX-HF3) были включены 25 пациентов с ишемической или неишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью III класса по классификации NYHA, несмотря на трехмесячную оптимальную терапию. Длительность комплекса QRS была меньше 140 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, размер ЛЖ в диастолу > 55 мм, максимальное потребление кислорода миокардом (VO_{2max}) при включении в исследование было больше или равно $11 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ [23, 27].

Через 8 нед наблюдения у 19 из 25 пациентов произошло значительное улучшение функционального класса по NYHA, возросла ФВ ЛЖ, также отмечалось улучшение качества жизни согласно Миннесотскому опроснику на 18 баллов. Однако, как отметили сами исследователи, эти данные не были информативны для определения оптимальной суточной длительности и интенсивности МСС, поэтому было заявлено о необходимости проведения исследований по подбору режима стимуляции.

Об эффективности и безопасности можно судить по результатам второй фазы к проведенному исследованию FIX-HF-3, где первичным оценочным показателем безопасности была оценка проаритмического эффекта, выполнявшаяся с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. Подгруппе из 13 пациентов в течение 24 нед через равные промежутки времени провели семь одночасовых МСС. В этом исследовании были достигнуты требуемые значения первичного оцениваемого параметра, показывающие, что импульсы МСС точно совпадали с более чем 70% сердечных сокращений. Прирост ФВ ЛЖ составил 6%, VO_{2max} также значительно улучшилось до $14,9 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ в первой фазе и до $16,2 \pm 2,4 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ во второй фазе ($p=0,037$) в конце исследования. Переносимость физических нагрузок возросла на 14%. Улучшился средний класс по шкале NYHA. Значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахикардии отмечено не было; во второй фазе фактически была тенденция к уменьшению случаев возникновения аритмий [23].

Было отмечено, что МСС оказывает положительное воздействие без видимого влияния на регионарную или общую диастолическую функцию и не вызывает значимых изменений в пиковой начальной диастолической скорости. Также не наблюдалось изменений в механической синхронности систолы или диастолы [24].

Результаты длительного применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

После трех небольших пробных исследований постоянного применения МСС сигнала [6, 20, 28] было проведено многоцентровое рандомизированное двой-

ное слепое, двойное перекрестное исследование пациентов с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, II или III класса по классификации NYHA, на фоне оптимальной лекарственной терапии (исследование FIX-HF-4) [27]. Импульсный генератор МСС был установлен 164 участникам с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, из них 24% и 76% больных имели II и III классы ХСН по классификации NYHA, соответственно. Все участники были рандомизированы на две группы. Одной группе проводилась 3-х мес терапия МСС, и затем 3 мес имитации метода, второй группе – в обратной последовательности. Группы были сопоставимы по ФВ ЛЖ, пиковому потреблению кислорода (VO_2) и уровню качества жизни при сердечной недостаточности по Миннесотской шкале. Пиковое VO_2 одинаково возросло в обеих группах в течение первых 3 мес. Этот факт оценивался как свидетельство значимости эффекта плацебо, но во время следующих 3 мес пиковое потребление кислорода снизилось в группе, которая перешла на имитацию метода, и возросло у пациентов, которые перешли на активное лечение. В конце второй фазы исследования разница пикового VO_2 между группами составила $1 \text{ мл} / \text{кг} / \text{мин}$. После статистического анализа влияния предшествующей терапии данные обеих фаз исследования были формально объединены, в результате чего было показано значительное улучшение пикового VO_2 , улучшение качества жизни по Миннесотской шкале при сердечной недостаточности на фоне МСС [29].

Важно отметить, что значительной разницы в частоте возникновения нежелательных явлений, таких как декомпенсация сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий, кровотечение в месте установки системы OPTIMIZER, пневмония между фазой лечения и фазой с имитацией метода не наблюдалось [30].

На сегодняшний день самое крупное рандомизированное исследование с использованием МСС (исследование FIX-HF-5) было многоцентровым, с участием 428 пациентов [31]. Пациенты относились к III (89%) или IV (11%) классам по классификации NYHA, длительность QRS в среднем составляла 101 мс, а ФВ ЛЖ = 25%. Пациенты должны были придерживаться оптимальной лекарственной терапии, как минимум, в течение 3 мес. Пациенты были рандомизированы в группу с оптимальной лекарственной терапией в сочетании с МСС ($n=215$) и группу только с оптимальной лекарственной терапией ($n=213$). Эффективность оценивалась по изменениям физической выносливости и качества жизни в течение 6 мес в сравнении с этапом включения в исследование. Физическая выносливость оценивалась по вентиляционному анаэробному порогу (ВАП), считавшемуся первичной конечной точкой, и по пиковому потреблению кислорода. Кроме того, первичный анализ

этих конечных точек был анализом пациентов, ответивших на лечение [29], который был проведен в форме сравнения групп по проценту пациентов с уровнем роста ВАП на $\geq 20\%$. Качество жизни оценивалось по Миннесотскому опроснику.

При оценке безопасности, проведенной через 12 мес, не отмечалось достоверной разницы между группами в отношении смертности от всех причин и госпитализаций по всем причинам.

Что касается эффективности, пиковое потребление кислорода было на 0,7 мл/кг/мин больше ($p=0,024$), а шкала по Миннесотскому опроснику была на 9,7 пунктов лучше ($p=0,0001$) в группе лечения, чем в контрольной группе. ВАП не отличалась в группах (без учета анализа данных пациентов, ответивших на лечение, или результатов сравнения средних изменений между группами), поэтому исследование считалось отрицательным [32].

При анализе эффективности в отдельных группах пациентов показано, что особенно выраженные эффекты относительно ВАП и пикового VO_2 наблюдались у пациентов III класса по NYHA со средней ФВ ЛЖ 25%. В данной подгруппе больных ВАП был на 0,64 мл/кг/мин выше ($p=0,03$), пиковое VO_2 на 1,31 мл/кг/мин выше ($p=0,001$), а шкала по Миннесотскому опроснику на 10,8 пунктов лучше ($p=0,003$) в группе лечения в сравнении с контрольной группой [33]. Это позволило предположить, что МСС предупреждает прогрессирующее и значительное снижение толерантности к физической нагрузке уже через 6 мес.

В исследовании FIX-HF5 ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ имели 38 пациентов. Группа была рандомизирована на две подгруппы – с МСС и контрольную группу. Анализ этой группы показал более выраженный ответ на МСС: пиковое VO_2 оказалось на 2,96 мл/кг/мин большим ($p=0,03$), ВАП – на 0,57 мл/кг/мин большим ($p>0,05$), а результат оценки по опроснику MLWHFQ – на 18 баллов лучшим ($p=0,06$) в группе МСС по сравнению с контрольной группой. Хотя не все из этих различий были статистически значимыми из-за небольшого объема выборки, тенденции свидетельствуют о более выраженных эффектах в группе МСС, чем в контрольной подгруппе пациентов. Полученные за длительный период наблюдения результаты исследования с участием 54 пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью продемонстрировали отсутствие нежелательного влияния терапии МСС на показатель выживаемости [34].

За последние годы было выполнено несколько ретроспективных исследований, посвященных оценке долгосрочного эффективности и выживаемости у пациентов с ХСН и имплантированным МСС.

В одном из них [34] проводился анализ 81 пациента с имплантированным устройством МСС. Пе-

риод наблюдения составил $34,2 \pm 28$ мес (6-123 мес). Наблюдаемый уровень смертности сравнивался с прогнозируемым показателем по шкале MAGGIC. В результате было выявлено, что средняя ФВ ЛЖ выросла на 12%, прирост пикового VO_2 составил 0,7 мл/кг/мин ($p=0,1$), уровень NT-proBNP статистически значимо снизился. 1-летняя смертность составила 5,2%, что статистически значимо ниже прогнозируемой смертности 18,4% ($p<0,001$), полученной с помощью оценки MAGGIC (шкала сердечной недостаточности) для одних и тех же пациентов. Аналогичные результаты были получены при сравнении 3-летней смертности – 29,5% против 40% ($p=0,022$). Однако у 12 пациентов развилась фибрилляция предсердий, которая была купирована кардиовертером-дефибриллятором, и только у 3 пациентов произошел переход в постоянную форму фибрилляции предсердий. Следует отметить тот факт, что 1-летняя выживаемость была лучше в группе с неишемической этиологией, а вот 3-летняя – лучше в группе больных с ишемической этиологией сердечной недостаточности [34].

Оценке клинической эффективности также посвящен крупнейший мета-анализ, проведенный Giallaria и соавт., включавший 641 пациента из трех рандомизированных исследований с МСС. Каждое из трех исследований в отдельности демонстрировало относительную безопасность и положительно влияло на улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение функционального класса по NYHA и снижению частоты госпитализаций. Следует подчеркнуть, что общая популяция больных с сердечной недостаточностью включала старшие возрастные группы и большой процент женщин. Стоит отметить, что пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий были исключены из исследования, так как OPTIMIZER требует отслеживания синхронизированного зубца Р в рамках алгоритма безопасности. Мета-анализ показал существенное улучшение пикового VO_2 , результатов 6-мин теста ходьбы и качества жизни по Миннесотскому опроснику [35].

Другой важной работой, доказывающей целесообразность применения МСС, является амбулаторное исследование, в котором участвовало 68 пациентов ХСН II и III класса по NYHA и длительностью комплекса QRS < 130 мсек. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,5 года. В исследовании подтвердилось, что использование МСС коррелирует со снижением смертности от всех причин с прогнозируемой смертностью у сопоставимой группы пациентов. Показатели снижения смертности наблюдались через год после начала лечения и сохранялись на протяжении всего 5-летнего периода наблюдения. Также рет-

роспективный анализ амбулаторных пациентов выявил эффективность более раннего начала терапии МСС [36,37].

В ряде работ отмечается, что анализировались группы пациентов с узкими и расширенными комплексами QRS, которые не отвечали на СРТ, и, следовательно, исходно имеют менее благоприятный прогноз [34]. Стоит отметить, что именно «безответные» пациенты в исследовании FIX-HF-5 дали представление о действии МСС на качество жизни и повышении толерантности к физическим нагрузкам [22].

Изложенные выше наблюдения предполагают, что МСС может быть эффективна на ранних стадиях сердечной недостаточности, возможно, при бессимптомной дисфункции ЛЖ [38]. Таким образом, идеальным достоинством любой новой терапии ХСН является положительное воздействие не только на выживаемость, но и на качество жизни, поэтому для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных [30,39].

Заключение

В заключение следует отметить, что в будущем потребуется решить проблему ряда ограничений метода для возможности использования у пациентов с фибрилляцией предсердий, так как в настоящее время работа прибора основана на определении зубца Р. Перспективной была бы разработка устройства, которое сочтало бы МСС с ИКД для пациентов с ХСН. Также необходимо провести оценку дополнительного влияния эффектов МСС на эффекты СРТ у пациентов с широким комплексом QRS. Возможно, потребуется больше исследований для определения оптимальной схемы электростимуляции, оптимального места стимуляции, а также для изучения возможности применения МСС на ранних стадиях ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Failure*. 2016;37:2129-200.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
3. Cabrera-Bueno F, Alzueta J, Ruiz-Zamora I, et al. Normalization of left ventricle systolic function after resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012;158:177-9.
4. Abreu CD, Xavier RM, Nascimento JS, Ribeiro AL. Long-term outcome after Cardiac Resynchronization Therapy: a nationwide database. *Int J Cardiol*. 2012;155:492-3.
5. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 584-98.
6. Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. *J Cell Physiol*. 2004;199:359-63. doi: 10.1002/jcp.20004.
7. Morita H, Suzuki G, Haddad W, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electrical signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9:69-75. doi: 10.1054/jcaf.2003.8.
8. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
9. Dupont A, Matsushita T, Kaba RA, et al. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(2):359-71. doi: 10.1006/jmcc.2000.1308.
10. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1307-13. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
11. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:55-60.
12. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2013;20:1-20. *Europace*. 2014;16(1):109-28. doi: 10.1093/europace/eut311.
13. Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke FA, et al. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1126-32. doi: 10.1093/eurh/hfr094.
14. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122:528-34. doi: 10.1378/chest.122.2.528
15. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1076-84. doi: 10.1093/eurh/hfq154.
16. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Burkhoff D, Ben-Haim SA. Nonexcitatory electrical signals for enhancing ventricular contractility: rationale and initial investigations of an experimental treatment for heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2550-6. doi: 10.1152/ajpheart.01311.2004.
18. Lawo T, Borggrefe M, Butter C, et al. Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2229-36. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.093.
19. Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:45-53.
20. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
21. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail*. 2007;13(2):137-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.11.004.
22. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000;102:3053-9.
23. Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(4):418-27. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x
24. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(12):1341-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
26. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, et al. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):99-104. doi: 10.1016/0002-9149(84)90691-X.
27. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):650-5. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
28. Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1784-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
29. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Ran-domized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020.
30. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):703-12. doi: 10.1093/eurh/hfs078.
31. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011 Sep;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.

- 32 Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
- 33 Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13:1436-44. doi: 10.1093/europace/eur153.
- 34 Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 15;183:76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
- 35 Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):352-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005.
- 36 Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209:291-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
- 37 Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol.* 2016;206:122-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071.
- 38 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
- 39 Butter C, Meyhöfer J, Seifert M, et al. First use of cardiac contractility modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: Clinical and technical aspects of combined therapies. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 955-8. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.012.

About the Authors:

Angelina A. Petrukhina – MD, PhD, Researcher of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Sergey N Tereshchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Igor V Zhiron – MD, PhD, Leading Researcher of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Сведения об авторах:

Петрухина Ангелина Анатольевна – к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК