



УДК 616-089.197.3:616-089.819.1:616.12-008.46
DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-121-128

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.Ю. ЛЕБЕДЕВА, Е.А. ХОМЕНКО, С.Е. МАМЧУР, Т.Ю. ЧИЧКОВА, М.П. РОМАНОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

В обзорной статье описываются современные представления о роли фосфоламбана в регуляции активности АТФ-зависимого кальциевого насоса и сокращения кардиомиоцитов, возможностях влияния на данные процессы модуляции сердечной со-

кратимости – нового метода лечения хронической сердечной недостаточности.

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

Для цитирования: Лебедева О.Ю., Хоменко Е.А., Мамчур С.Е., Чичкова Т.Ю., Романова М.П. Модуляция сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):121-128. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-121-128

Eng

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION FOR TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

O.Y. LEBEDEVA, E.A. KHOMENKO, S.E. MAMCHUR, T.Y. CHICHKOVA, M.P. ROMANOVA

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

Abstract

The review article describes the current role of phospholambane in the regulation of ATP-dependent calcium pump activity and the number of cardiomyocytes, and the possibilities of cardiac contractility

modulation as a novel method for treatment of chronic heart failure.

Keywords: heart failure, implantable devices, cardiac contractility modulation.

For citation: Lebedeva O.Y., Khomenko E.A., Mamchur S.E., Chichkova T.Y., Romanova M.P. Cardiac contractility modulation for treatment of chronic heart failure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4): 121-128. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-121-128

Список сокращений:

ВАП – вентиляционный анаэробный порог
ВСС – внезапная сердечная смерть
ДЛЖ – давление в левом желудочке
КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия
МСС – модуляция сердечной сократимости
ПКА – протеинкиназа А

СН – сердечная недостаточность
СР – саркоплазматический ретикулум
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКС – электрокардиостимулятор

Старение населения и продление жизни кардиологических больных с помощью современных терапевтических инноваций привело к увеличению распространенности сердечной недостаточности (СН). Несмотря на улучшение терапии, СН остается важнейшей проблемой и тяжелым бременем для

здравоохранения и общества [1], что обусловлено чрезвычайно большими затратами на ее лечение, высокой инвалидизацией и смертностью среди кардиологических больных. Около 22 млн человек во всем мире страдает синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН) и около 6,5 млн



человек в Европе при ежегодной заболеваемости 580 тыс. случаев и ежегодной смертности 300 тыс. случаев [2]. В США общее число больных ХСН составляет 5 млн человек (2,3% среди населения США старше 20 лет) при ежегодной заболеваемости 550 тыс. случаев и ежегодной смертности более 57 тыс. случаев [3]. В России в 2002 г. было зарегистрировано 8,1 млн человек с ХСН, из которых 3,4 млн имели III-IV функциональный класс (ФК) заболевания [4]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН [5], распространенность ХСН I-IV ФК в Европейской части РФ составила 12,3% (мужчины – 9,86%, женщины – 14,2%).

Синдром ХСН характеризуется высокой смертностью, в том числе значительным количеством случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). В США в 2003 г. от ХСН умерло более 57 тыс. человек, среди которых 39% составили мужчины и 61% женщины [6]. Анализ ряда исследований [7-12] показывает, что общая смертность при симптоматической ХСН варьирует в пределах 20-30% больных за 2-2,5 г., где внезапная смертность достигает 50% и более от общей, причем доля ВСС будет повышаться в группах пациентов с тяжелой формой ХСН, соответствующих III и особенно IV ФК по NYHA.

Основной проблемой в лечении пациентов с ХСН является необходимость частых госпитализаций, связанных с декомпенсацией. Так, за последние 25 лет прошлого века количество госпитализаций, связанных с ХСН, возросло в 3 раза [13]. В Европе в 2003 году декомпенсация ХСН стала причиной госпитализаций в кардиологические отделения почти каждого второго больного (49%), а ХСН упомянута в диагнозах у 92% больных, госпитализированных в такие стационары [14]. В США количество госпитализаций возросло с конца 70-х годов на 174%, что в абсолютных значениях составило 399 тыс. случаев в 1979 г. и 1093 тыс. случаев – в 2003 г. Кроме того, было зарегистрировано огромное число обращений за экстренной медицинской помощью в амбулаторных условиях, что за 1999-2000 гг. составило 3,4 млн случаев [6]. Лечебные и диагностические мероприятия для пациентов с ХСН связаны с огромными затратами системы здравоохранения и общества в целом. В 2001 г. на федеральную программу медицинского страхования по ХСН США затратили 4 млрд долл., в среднем около 6 тыс. долл. на госпитализацию одного пациента [14]. По предварительным расчетам, в 2006 г. в США прямые и не прямые затраты на пациентов с ХСН составят около 29,6 млрд долларов [6].

Очевидно, что сложившаяся ситуация требует внедрения новых эффективных методов лечения ХСН. Одним из таких методов является кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ), которая уменьшает риск смерти и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и QRS ≥ 130 мс, что продемонстрировано в результате про-

веденных исследований [15-16]. Однако КРТ не оказывает эффекта на риск комбинированной точки (смерть или госпитализация из-за ХСН) у пациентов без электрофизиологических признаков механической диссинхронии сердца, то есть при QRS < 130 мс, а это 60-70% всех пациентов. Следовательно, 60-70 % пациентов, имеющих клинику СН, рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии, имеющих узкий комплекс QRS на электрокардиограмме, не могут рассматриваться кандидатами на КРТ, так как продемонстрировано достоверное увеличение риска смерти пациентов, находящихся в данной группе [17].

С учетом неэффективности КРТ у пациентов с узким комплексом QRS, высоким риском смертности и госпитализации пациентов с ХСН, в настоящее время возрастает интерес к новому альтернативному электрофизиологическому методу лечения ХСН, такому как модуляция сердечной сократимости (МСС) [18]. Однако, несмотря на проводимые исследования, остаются открытыми следующие вопросы: является ли МСС-терапия эффективным и безопасным методом лечения ХСН или это новое технологически продвинутое плацебо [19]; какой класс ХСН по классификации NYHA является приоритетным при выборе данной терапии; возможно ли применение МСС-терапии у пациентов с терминальной ХСН, которым показана трансплантация сердца.

Молекулярные аспекты модуляции сердечной деятельности при ХСН

Сердечный цикл, сокращение-расслабление, является кальцийзависимым процессом, и центральная роль в регуляции сердечного цикла принадлежит саркоплазматическому ретикулуму (СР). При возбуждении клетки вход Ca^{2+} в кардиомиоцит осуществляется через кальциевые каналы L-типа, что активирует высвобождение Ca^{2+} из СР через рианодиновые рецепторы и инициирует сокращение [20]. Уровень концентрации цитозольного Ca^{2+} обеспечивает силу сокращения миокарда. Последующее удаление цитозольного Ca^{2+} происходит путем обратного транспорта Ca^{2+} в СР, а во внеклеточное пространство – через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник [21], что приводит к дезактивации сократительного аппарата и расслаблению сердечной мышцы. Обратный захват Ca^{2+} в СР осуществляется благодаря АТФ-зависимому кальциевому насосу (SERCA), который на 90% состоит из белковых структур и располагается в мембране СР. SERCA существует в нескольких изоформах, основной из которых является кардиальная форма – SERCA2a, активность которой является важной составляющей в определении скорости сокращения и релаксации сердечной мышцы [22].

Деятельность SERCA2a регулируется двумя белками: фосфоламбаном и сарколипном. Фосфоламбану принадлежит ключевая роль в регуляции потребления кальция СР. В основе данной регуляции лежит процесс фосфорилирования/дефосфорилирования



фосфоламбана. Когда фосфоламбан не фосфорилируется, он взаимодействует и подавляет активность SERCA. Когда фосфоламбан фосфорилируется с помощью протеинкиназы А (ПКА), его способность ингибировать SERCA теряется. Важно также отметить, что фосфоламбан отвечает за опосредование β -адренергических реакций в сердце. Механизм влияния фосфоламбана на СР изучался с использованием генетически измененных пород мышей. Данные исследования продемонстрировали важность соотношения PLB/SERCA, влияющего на транспорт саркоплазматического Ca^{2+} , а следовательно, на сократимость миокарда [23]. При СН происходит нарушение гомеостаза Ca^{2+} , что обусловлено низким его содержанием в СР. Снижение концентрации Ca^{2+} в СР может быть связано либо с уменьшением его потребления, либо с увеличением его потери во время диастолы через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник [24-25]. Низкий уровень потребления Ca^{2+} объясняется снижением экспрессии и/или функциональной активности SERCA2a, а увеличение потери Ca^{2+} – с повышенной активностью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника и/или с увеличением его экспрессии.

Итак, изучение и понимание клеточных механизмов, регулирующих сердечный цикл, стало основой для разработки новых методов лечения ХСН. Одним из таких методов является МСС-терапия.

Влияние модуляции сердечной сократимости на энергетический обмен миокарда

Одним немаловажным фактором, который изучался при внедрении МСС-терапии в практику, является энергетический обмен миокарда, который оценивался по следующим показателям: пиковое потребление кислорода и dP/dtmax . Согласно данным С. Butter et al. [26], в исследовании которого девять пациентов подверглись кратковременному воздействию импульсов МСС-терапии, кратковременная МСС-терапия сопровождалась увеличением dP/dtmax на 20%, с 630 до 800 мм рт. ст. без значимого увеличения потребления кислорода миокардом. Это исследование было сопоставлено с исследованием G.S. Nelson et al. [27], в котором было отмечено, что КРТ при левожелудочковой или бивентрикулярной стимуляции по сравнению с добутамином улучшает систолическую функцию миокарда без явных энергетических затрат. Оценка проводилась по тем же показателям: dP/dtmax и пиковое потребление кислорода. Добутамин же, наряду с увеличением сократительной способности миокарда, приводит к увеличению потребления кислорода миокардом. Таким образом, МСС-терапия, как и КРТ, положительно влияет на сократительную способность миокарда без значимого увеличения потребления кислорода. Оценка функции желудочков на фоне МСС-терапии была проведена в исследовании С.М. Yu et al. [28]. Тридцати пациентам с ФВ <35% и клиникой ХСН III ФК по классификации NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, была проведена

МСС-терапия в течение трех месяцев. По результатам данного исследования было отмечено улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), что привело к его обратному ремоделированию и уменьшению митральной регургитации. Однако МСС-сигналы не повлияли на диастолическую функцию миокарда и степень синхронности сокращения кардиомиоцитов, что потребовало дополнительных исследований для оценки долгосрочного клинического воздействия МСС.

Механизм действия модуляции сердечной сократимости при ХСН

Кардиомодулирующая или МСС-терапия – это новый метод в лечении ХСН, механизм действия которого опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного электрического импульса высокого напряжения в перегородку правого желудочка в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита. Импульсы МСС не индуцируют нового потенциала действия и, следовательно, нового сокращения миокарда. Происходит увеличение силы сокращения сердечной мышцы путем улучшения контрактильной функции клеток. В основе механизма действия МСС лежат его молекулярные аспекты, такие как повышение уровня фосфоламбана, восстановление функции SERCA2a и кальциевых каналов L-типа [29], что приводит к улучшению обмена кальция, а следовательно, и инотропной функции сердечной мышцы. Гипотеза непосредственного влияния МСС на физиологию клетки изучалась на животных путем биопсии миокарда для проведения молекулярного и биохимического анализов [30-31]. Биопсия проводилась в области межжелудочковой перегородки (около места подачи импульсов МСС) и из более удаленных участков 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 в зоне, близко расположенной к месту нанесения импульсов. В этом случае в течение нескольких минут происходит повышение фосфорилирования фосфоламбана [31]. Экспрессия SERCA2a снижалась у нелеченых животных с ХСН как в области межжелудочковой перегородки (вблизи), так и в свободной стенке ЛЖ (удаленно). В тканях животных, получавших кратковременную четырехчасовую МСС-терапию, наблюдалось повышение экспрессии SERCA2a только в области, расположенной вблизи места нанесения импульса МСС. А при постоянном использовании МСС наблюдалось улучшение экспрессии гена Ca^{2+} -АТФазы 2a в обеих областях – и в прилегающей, и в отдаленной. Эти данные соответствуют результатам, полученным на



примере других генов, экспрессия которых снижается при ХСН. Например, при изучении мозгового натрийуретического пептида (BNP) при ХСН (при отсутствии лечения) наблюдалась гиперэкспрессия, которая снижалась только в области подачи МСС-сигналов при кратковременном воздействии. При постоянном лечении МСС стабильное снижение наблюдалось как в области стимуляции, так и в удаленных областях. Улучшение экспрессии генов при длительном воздействии в обеих областях может быть обусловлено двумя возможными причинами. Во-первых, изменения экспрессии генов на отдаленных участках могут быть вторичными после улучшения гемодинамики. 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 [32]. 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. [33]. Наиболее интересен тот факт, что улучшение генной экспрессии сопровождалось улучшением значений пикового VO_2 и качества жизни у больных ХСН по Миннесотскому опроснику [34]. Эти корреляции наблюдались как у пациентов с ИБС, так и у пациентов с кардиомиопатиями неишемического генеза.

В настоящее время для проведения МСС-терапии применяется устройство OPTIMIZER III. 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 наносятся, как было сказано выше, в абсолютный рефрактерный период, приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS, и включают два двухфазных импульса ± 7 В общей продолжительностью около 20 мс.

Техника имплантации системы OPTIMIZER

Система OPTIMIZER состоит из имплантируемого электрокардиостимулятора (ЭКС) и трех эндокардиальных электродов – одного правопредсердного и двух правожелудочковых. Устройство имплантируется трансвенозно под местной анестезией. МСС

генерирует импульсы, наносимые на область перегородки со стороны правого желудочка с помощью двухэндокардиальных 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 давления в левом желудочке ($dLJ/dP/dtmax$) [30-31, 35-36]. Увеличение максимальной скорости подъема $dP/dtmax$ по крайней мере на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Если таких изменений достичь не удастся даже после изменения положения эндокардиальных электродов, устройство не имплантируют. Изменение $dP/dtmax$ при кратковременной МСС не зависит от длительности QRS [33-34]. 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 [33].

Результаты длительного клинического опыта применения МСС-терапии у пациентов с ХСН

В ранее проведенных клинических исследованиях (не слепых и не контролируемых), посвященных изучению МСС-терапии, использовалось устройство OPTIMIZER II (производства Impulse Dynamics Германия). В исследование FIX-HF-3 [37], было включено 25 пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза, III ФК по классификации NYHA, рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии, применяемой в течение 3 мес. Длительность QRS была <140 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, размер полости ЛЖ в диастолу >55 мм, максимальное потребление кислорода миокардом (VO_{2max}) ≥ 11 мл/мин/кг. Через 8 недель наблюдения у 19 пациентов из 25 наблюдалось улучшение ФК по NYHA, возросла ФВ ЛЖ, а также было отмечено улучшение качества жизни, согласно Миннесотскому опроснику. Но, как отметили сами исследователи, в данном наблюдении не были определены такие характеристики МСС-терапии, как интенсивность МСС-сигналов и оптимальная длительность их применения. На втором этапе исследования FIX-HF-3 был определен режим стимуляции и дана



характеристика безопасности МСС путем оценки проаритмического эффекта на основании холтеровского мониторингирования ЭКГ. Подгруппе из 13 человек в течение 24 недель через равные промежутки времени провели семь одночасовых МСС. В этом исследовании было отмечено, что импульсы МСС точно совпадали с более чем 70% сердечных сокращений, прирост ФВ ЛЖ составил 6%, $VO_2\max$ улучшилось до 14,9 мл/мин/кг на первом этапе и до $16,2 \pm 2,4$ мл/мин/кг – на втором, возросла толерантность к физическим нагрузкам на 14%. Не было зарегистрировано случаев значимого увеличения количества желудочковых и наджелудочковых аритмий [37-38]. Данные результаты послужили основой для проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого двойного перекрестного исследования больных, имеющих ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии (исследование FIX-HF-4) [38]. МСС-устройство было установлено 164 участникам, из которых 24 и 76% больных имели II и III классы ХСН соответственно. Все участники были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы сначала в течение трех месяцев проводилась МСС-терапия, а в последующие 3 месяца устройство было отключено, пациентам второй группы – в обратной последовательности. Группы были сопоставимы по ФВ ЛЖ, $VO_2\max$ и уровню качества жизни при сердечной недостаточности по Миннесотской шкале. Пиковое $VO_2\max$ 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 той группе, в которой устройство было отключено, и возросло у пациентов, которые перешли на активное лечение. В конце второй фазы исследования разница $VO_2\max$ между группами составила 1 мл/мин/кг, что является клинически значимым. После статистического анализа влияния предшествующей терапии данные обеих фаз исследования были формально объединены, в результате чего было показано значительное улучшение $VO_2\max$, улучшение качества жизни по Миннесотской шкале при сердечной недостаточности на фоне МСС [39]. Важно отметить, что значительной разницы в частоте возникновения нежелательных явлений, таких как декомпенсация сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий, кровотечение в месте установки системы OPTIMIZER, инфекционные осложнения – не наблюдалось [40].

На сегодняшний день самое крупное рандомизированное исследование с использованием МСС (FIX-HF-5) было многоцентровым с участием 428 пациентов [41]. Пациенты относились к III (89%) или IV (11%) классам по шкале NYHA, длительность QRS в среднем составляла 101 мс, ФВ ЛЖ – 25%. Пациенты должны были придерживаться оптималь-

ной медикаментозной терапии как минимум в течение 3 мес. Пациенты были рандомизированы в группу с оптимальной медикаментозной терапией в сочетании с МСС (n=215) и группу только с оптимальной медикаментозной терапией (n=213). Эффективность оценивалась по изменениям физической выносливости и качества жизни в течение 6 мес. Физическая выносливость оценивалась по вентиляционному анаэробному порогу (ВАП), считавшемуся первичной конечной точкой, и по пиковому потреблению кислорода. Качество жизни оценивалось по Миннесотскому опроснику. При оценке безопасности, проведенной через 12 мес., не отмечалось достоверной разницы между группами в отношении уровня смертности и частоты госпитализаций. Критерии эффективности показали, что пиковое потребление кислорода было на 0,7 мл/мин/кг больше (p=0,024), а шкала по Миннесотскому опроснику – на 9,7 пунктов лучше (p=0,0001) в группе лечения, чем в контрольной группе. ВАП не отличался в группах, поэтому исследование считалось отрицательным [41-42]. При анализе эффективности в отдельных группах пациентов показано, что особенно выраженные эффекты относительно ВАП и $VO_2\max$ наблюдались у пациентов III класса по NYHA со средней ФВ ЛЖ 25%. В данной подгруппе больных ВАП был на 0,64 мл/мин/кг выше (p=0,03), $VO_2\max$ – на 1,31 мл/мин/кг 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 [43].

За последние годы было выполнено несколько ретроспективных исследований, посвященных оценке долгосрочной эффективности и выживаемости у пациентов с ХСН и имплантированным МСС. В одном из них [43] проводился анализ 81 пациента с имплантированным устройством МСС. Период 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 $VO_2\max$ составил 0,7 мл/мин/кг (p=0,1), уровень NT-proBNP статистически значимо снизился. Однолетняя 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 трехлетней смертности: 29,5 против 40% (p=0,022). 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 однолетняя выживаемость была лучше в группе с неишемической этиологией сердечной недостаточности, а трехлетняя – с ишемической [44].



Оценке клинической эффективности также посвящен крупнейший мета-анализ, проведенный F. Giallaria et al., включавший 641 пациента из трех рандомизированных исследований с МСС. Каждое из трех исследований в отдельности демонстрировало относительную безопасность и положительное влияние на улучшение переносимости физической нагрузки, функционального класса по NYHA и снижение частоты госпитализаций. Общая популяция больных с сердечной недостаточностью включала старшие возрастные группы и большой процент женщин. 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 VO_2 max, результатов теста шестиминутной ходьбы и качества жизни по Миннесотскому опроснику [45]. Другой важной работой, доказывающей целесообразность применения МСС, является амбулаторное исследование, в котором уча-

ствовали 68 больных ХСН II и III класса по NYHA и длительностью комплекса QRS < 130 мс. 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 пятилетнего периода наблюдения. Также ретроспективный анализ амбулаторных пациентов выявил эффективность более раннего начала терапии МСС [46-47]. Изложенные выше наблюдения предполагают, что МСС может быть эффективна на ранних стадиях сердечной недостаточности, возможно, при бессимптомной дисфункции ЛЖ [48]. Таким образом, любой метод лечения ХСН должен предполагать положительное воздействие не только на выживаемость, но и на качество жизни, поэтому для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных [40,49].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 6A.
2. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A., Deckers J.W., Poole-Wilson P.A., Sutton G.C., Grobbee D.E. The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 208.
3. Hoes A.W., Mosterd A., Grobbee D.E. An epidemic of heart failure. Recent evidence from Eu-rope. *Eur. Heart J.* 1998; 19, Suppl. L: L2.
4. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная Недостаточность 2004; 5(1): 4-7. [Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Bol'nyesk hronicheskoi serdechnonodostatochnost' yu vrossiiskoi ambulatornoi praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniya: issledovanie EPOKHA-O-KHSN. Serdechnaya Nedostat-ochnost'. 2004; 5(1): 4-7. (In Russ)]
5. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галаявич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Колбин А.А., Кечеджиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова Н.В., Маленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И., Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7(3): 112-115. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S., Danielyan M.O., Kamalov G.M., Kolbin A.A., Kechedzhieva S.G., Makarova V.G., Makarova N.V., Malen-kova V. Yu., Saifutdinov R.I., Tarlovskaya E.I., Khokhlov R.A., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOKHA-KHSN. Serdechnaya Nedostat-ochnost'. 2006; 7(3): 112-115. (In Russ)]
6. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z.J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., Lloyd-Jones D., Goff D.C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S., Wilson M., Wolf P. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006; 113: e85-el51.
7. Køber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K., Videbaek J., Cole D.S., Auclert L., Pauly N.C. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor tran-dolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. TRACE Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670-1676.
8. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357(9266): 1385-1390.
9. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G., Janse M.J., Munoz A., Schwartz P.J., Simon P. Random-ised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investi-gators. Lancet.* 1997; 349(9053): 667-674.
10. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Klein H., Levine J.H., Saksena S., Waldo A.L., Wilber D., Brown M.W., Heo M. Improved survival with an implanted defibril-lator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(26): 1933-1940.
11. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(25): 1882-1890.
12. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Brown M.W., Andrews M.L.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346(12): 877-883.
13. NHLBI. Morbidity and Mortality: 2000 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Geneva: World Health Organization; 1996. 103 p.
14. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F., Komajda M., Cohen-Solal A., Aguilar J.C., Dietz R., Gavazzi A., Hobbs R., Korewicki J., Madeira H.C., Moiseyev V.S., Preda I., van Gilst W.H., Widimsky J., Freemantle N., Eastaugh J., Mason J.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2003; 24(5): 442-463.
15. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CAR-



diacResynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006; 27(16): 1928-1932.

16. Brenyo A., Rao M., Barsheshet A., Cannom D., Quesada A., McNitt S., Huang D.T., Moss A.J., Zareba W. QRS axis and the benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure enrolled in MADIT-CRT. *Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24(4): 442-448. doi: 10.1111/jce.12057

17. Al-Ghamdi B., Shafquat A., Mallawi Y. Cardiac Contractility Modulation Device and Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Combination: A New Hope for Heart Failure Patients with Low Ejection Fraction and Narrow QRS Complex. *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2016; 3(1): 018-022. doi: 10.17352/2455-2976.000024

18. Мареев Ю.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 18(4): 158-163. [Mareev Yu.V. Cardiac contractility modulation in treatment of patients with chronic heart failure. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2014; 18(4): 158-163. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-4-158-163>]

19. Sinha S.K., Calkins H.G. Cardiac contractility modulation: A new technologically advanced placebo? *Heart Rhythm.* 2006; 3(10): 1148-1149.

20. Bers D.M. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2004; 37(2): 417-429.

21. Mittmann C., Eschenhagen T., Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 39(2): 267-275.

22. Periasamy M., Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca(2+)/homeostasis and cardiac contractility. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2001; 33(6): 1053-1063.

23. Luo W., Grupp I.L., Harrer J., Ponniah S., Grupp G., Duffy J.J., Doetschman T., Kranias E.G. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation. *Circ. Res.* 1994; 75(3): 401-409.

24. Hasenfuss G. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37(2): 279-289.

25. Hasenfuss G., Schillinger W., Lehnart S.E., Preuss M., Pieske B., Maier L.S., Prestle J., Minami K., Just H. Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation.* 1999; 99(5): 641-648.

26. Butter C., Wellnhofer E., Schlegl M., Winbeck G., Fleck E., Sabbah H.N. 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): 137-142.

27. Nelson G.S., Berger R.D., Fetis B.J., Talbot M., Spinelli J.C., Hare J.M., Kass D.A. 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(25): 3053-3059.

28. Yu C.M., Chan J.Y., Zhang Q., Yip G.W., Lam Y.Y., Chan A., Burkhoff D., Lee P.W., Fung J.W. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2(12): 1341-1349. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011

29. Lyon A.R., Samara M.A., Feldman D.S. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10(10): 584-598. doi: 10.1038/nrcardio.2013.114

30. Morita H., Suzuki G., Haddad W., Mika Y., Tanheco E.J., Sharov V.G., Goldstein S., Ben-Haim S., Sabbah H.N. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2003; 9(1): 69-75.

31. Imai M., Rastogi S., Gupta R.C., Mishra S., Sharov V.G., Stanley W.C., Mika Y., Rouso B., Burkhoff D., Ben-Haim S., Sabbah H.N. 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(21): 2120-2128.

32. Dupont E., Matsushita T., Kaba R.A., Vozzi C., Coppen S.R., Khan N., Kaprielian R., Yacoub M.H., Severs N.J. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*

2001; 33(2): 359-371.

33. Pappone C., Rosanio S., Burkhoff D., Mika Y., Vicedomini G., Augello G., Shemer I., Prutchi D., Haddad W., Aviv R., Snir Y., Kronzon I., Alfieri O., Ben-Haim S.A. 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(12): 1307-1313.

34. Pappone C., Vicedomini G., Salvati A., Meloni C., Haddad W., Aviv R., Mika Y., Darvish N., Kimchy Y., Shemer I., Snir Y., Prutchi D., Ben-Haim S.A., Kronzon I. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2001; 6(1): 55-60.

35. Lawo T., Borggrefe M., Butter C., Hindricks G., Schmidinger H., Mika Y., Burkhoff D., Pappone C., Sabbah H.N. 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(12): 2229-2236.

36. Sabbah H.N., Haddad W., Mika Y., Nass O., Aviv R., Sharov V.G., Maltsev V., Felzen B., Undrovinas A.I., Goldstein S., Darvish N., Ben-Haim S.A. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2001; 6(1): 45-53.

37. Pappone C., Augello G., Rosanio S., Vicedomini G., Santinelli V., Romano M., Agricola E., Maggi F., Buchmayr G., Moretti G., Mika Y., Ben-Haim S.A., Wolzt M., Stix G., Schmidinger H. First human chronic Experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15(4): 418-427.

38. Stix G., Borggrefe M., Wolpert C., Hindricks G., Kottkamp H., Böcker D., Wichter T., Mika Y., Ben-Haim S., Burkhoff D., Wolzt M., Schmidinger H. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur. Heart J.* 2004; 25(8): P. 650-655.

39. Borggrefe M.M., Lawo T., Butter C., Schmidinger H., Lunati M., Pieske B., Misier A.R., Curnis A., Böcker D., Remppis A., Kautzner J., Stühlinger M., Leclercq C., Tåborsky M., Frigerio M., Parides M., Burkhoff D., Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29(8): 1019-1028. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020

40. 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): 703-712. doi: 10.1093/eurjhf/hfs078

41. Kadish A., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelaguru S., Raval N., Obel O., Weiner S., Wish M., Carson P., Ellenbogen K., Bourge R., Parides M., Chiacchierini R.P., Goldsmith R., Goldstein S., Mika Y., Burkhoff D., Abraham W.T. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011; 161(2): 329-337. e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025

42. Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelaguru S., Raval N., Obel O., Weiner S., Wish M., Carson P., Ellenbogen K., Bourge R., Parides M., Chiacchierini R.P., Goldsmith R., Goldstein S., Mika Y., Burkhoff D., Kadish A.; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Sub-group 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): 710-717. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006

43. Schau T., Seifert M., Meyhöfer J., Neuss M., Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011; 13(10): 1436-1444. doi: 10.1093/europace/eur153

44. Kuschyk J., Roeger S., Schneider R., Streitner F., Stach K., Rudic B., Weiß C., Schimpf R., Papavasiliu T., Rouso B., Burkhoff D., Borggrefe M. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015; 183: 76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178

45. Giallauria F., Vigorito C., Piepoli M.F., Stewart Coats A.J. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data metaanalysis of randomized controlled trials. *Int. J.*



Cardiol. 2014; 175(2): 352-357. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005

46. Kloppe A., Lawo T., Mijic D., Schiedat F., Muegge A., Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. Int. J. Cardiol. 2016; 209: 291-295. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001

47. Liu M., Fang F., Luo X.X., Shlomo B.H., Burkhoff D., Chan J.Y., Chan C.P., Cheung L., Rouso B., Gutterman D., Yu C.M. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. Int. J.

Cardiol. 2016; 206: 122-126. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071

48. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B. Jr., Cohn J.N. 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(10): 685-691.

49. Butter C., Meyhöfer J., Seifert M., Neuss M., Minden H.H. 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(9): 955-958.

Для корреспонденции:

Мамчур Сергей Евгеньевич

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-38, e-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:

Mamchur Sergey.

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-38, e-mail: mamchse@kemcardio.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 10.08.2017

ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 26.09.2017