

Чугунов И.А.<sup>1</sup>, Мареев Ю.В.<sup>1,2</sup>, Фудим М.<sup>3</sup>, Миронова Н.А.<sup>4</sup>, Мареев В.Ю.<sup>5,6</sup>, Давтян К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

<sup>3</sup> Университет Дьюка, Исследовательский институт Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>5</sup> «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>6</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

## МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СНнФВ) является значимой проблемой здравоохранения в связи с растущими значениями заболеваемости и смертности. Появление ряда препаратов и имплантируемых устройств для лечения СНнФВ позволило улучшить самочувствие пациентов и их прогноз. Однако высокая смертность и повторяющиеся декомпенсации сердечной недостаточности остаются существенной проблемой и заставляют искать новые методы лечения ХСН. Модуляция сердечной сократимости (МСС) является методом помощи пациентам с СНнФВ. Имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) указывают на эффективность МСС в рамках улучшения самочувствия и повышения качества жизни. Открытым остается вопрос: какой эффект МСС оказывает на обратное ремоделирование ЛЖ? Экспериментальные данные и результаты наблюдательных работ позволяют предположить возможность обратного ремоделирования на фоне МСС, но это не подтверждается в РКИ. Также остается неясным эффект МСС на частоту госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности и смертность пациентов с СНнФВ. Данные РКИ, как и данные наблюдательных работ показывают умеренное улучшение качества жизни на фоне МСС. При этом данные проведенных РКИ не выявили увеличения ФВЛЖ на фоне терапии, равно как мета-анализ РКИ не выявил улучшения прогноза на фоне МСС. Требуется проведение новых РКИ для оценки влияния МСС на обратное ремоделирование, выживаемость и определения места МСС в лечении пациентов с ХСН.

*Ключевые слова* Модуляция сердечной сократимости; сердечная недостаточность; толерантность к физическим нагрузкам; качество жизни

*Для цитирования* Chugunov I.A., Mareev Yu.V., Fudim M., Mironova N.A., Mareev V.Yu., Davtyan R.V. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. *Kardiologia*. 2022;62(11):71–78. [Russian: Чугунов И. А., Мареев Ю.В., Фудим М., Миронова Н.А., Мареев В.Ю., Давтян К.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2022;62(11):71–78].

*Автор для переписки* Чугунов Иван Александрович. E-mail: vvizevvolf@gmail.com

### Введение

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СНнФВ) имеет широкую распространенность, высокую смертность и в ряде случаев выраженную симптоматику, несмотря на оптимальную фармакотерапию [1, 2]. В связи с чем существует потребность в новых способах помощи этим пациентам. Одним из таких методов является модуляция сердечных сокращений (МСС) [3]. В настоящий момент МСС позиционируется как метод, улучшающий качество жизни и переносимость физических нагрузок [4]. Тем не менее возможности обратного ремоделирования и улучшения прогноза на фоне МСС остаются под вопросом.

Система МСС состоит из генератора импульсов и электродов, фиксирующихся в межжелудочковой перегородке. МСС наносит высокоамплитудную стимуляцию в абсолютный рефрактерный период. Эффект терапии заключается в нормализации экспрессии рианодиновых

рецепторов 2-го типа, фосфоламбана, АТФ-зависимого кальциевого насоса сакроэндоплазматического ретикулама 2а (SERCA 2A) [3, 5, 6]. Таким образом нормализуется работа системы обратного транспорта кальция из цитозоля кардиомиоцита в сакроплазматический ретикулум, что приводит к увеличению силы сокращения клеток.

Обзор литературы суммирует информацию о клинических исследованиях нового метода лечения сердечной недостаточности, доступных в мировой литературе.

В обзоре анализировались клинические исследования, в которых изучалось влияние МСС на качество жизни, фракцию выброса и прогноз пациентов с СНнФВ. Статьи отбирались в системе PubMed, ключевыми словами поиска были cardiac contractility modulation с 2002 года публикации. В анализ не включались работы, в которых не описывалось длительное наблюдение за пациентами с МСС.

Важным для понимания влияния терапии на качество жизни является проведение двойных слепых исследова-

ний (табл. 1). В случае имплантированных устройств это подразумевает имплантацию устройств всем включенным пациентам, их рандомизацию на группу проведения терапии и при ее отсутствии. Первым таким исследованием была пилотная работа Neelagaru et al., в которой 49 пациентов рандомизировали на включение и невключение МСС в течение 6 месяцев [7]. В работе было отмечено одинаковое улучшение функционального класса по NYHA и качества жизни по Миннесотскому опроснику в группе включенной и выключенной МСС, пациенты в группе контроля имели чуть большее пиковое  $VO_2$  (0,2 мл/кг/мин) и проходили на 15 метров больше по данным 6-минутного теста ходьбы (ТШХ) (статистически не значимо).

В последующем исследовании FIX-HF-4 [8] 164 пациентам были имплантированы устройства, затем они были рандомизированы на две группы, в первой из которых прибор был отключен. По прошествии 12 недель в обеих группах приборы были перепрограммированы: в первой группе устройства отключили, а во второй активировали. При оценке клинических показателей и пикового потребления кислорода статистически значимый прирост был отмечен в группе с включенным устройством, который уходил при отключении МСС. При оценке ТШХ по прошествии 12 недель в обеих группах отмечалось увеличение дистанции ТШХ (+16,9±8,9 для пациентов с включенным устройством и +10,8±8,8 в группе с не включенным прибором). После перепрограммирования устройств в первой группе отмечались ухудшение (-6,3±10,4) и дальнейшее улучшение во второй группе (+19,6±9,1).

В последующих РКИ проводилось уже сравнение группы с МСС с пациентами, которых рандомизировали на оптимальное медикаментозное лечение (ОМТ). В подобных работах анализ динамики функциональных параметров затруднен в связи с возможным плацебо-эффектом имплантируемых устройств.

В РКИ FIX-HF-5, в которое были включены 428 пациентов, которые были рандомизированы на группу получавших МСС и группу контроля. Первичной конечной точкой исследования была динамика вентиляционного анаэробного порога, которая статистически значимо не отличалась между группами, но пациенты в группе МСС имели выше качество жизни (при оценке баллов по MLWHFQ ОМТ 41,8 vs МСС 56,1;  $p < 0,0001$ ), среди них было больше пациентов со снижением функционального класса по NYHA  $\geq 1$  (ОМТ 34% vs МСС 49%,  $p = 0,003$ ), но не отмечалось разницы в приросте дистанции ТШХ ( $p = 0,108$ ).

В проведенном post hoc анализе авторы указали, что группа пациентов с ФВ ЛЖ 25–45% достигла значимого улучшения в первичных и вторичных конечных точ-

ках [9]. Для подтверждения этой версии было выполнено исследование FIX-HF-5C, которое включило в себя 160 пациентов с соответствующей ФВЛЖ [10]. Положительное влияние на пиковое потребление кислорода, толерантность к нагрузкам и качество жизни достигли значимой разницы.

Анализ выживаемости и госпитализации не входил в число вторичных конечных точек исследования FIX-HF-5C, но при проведенном анализе была показана сравнимая выживаемость в группе МСС и контроля (98% и 95%) и одинаковое общее число госпитализаций. Однако при дополнительном анализе риск комбинированной конечной точки (свобода от смерти от сердечных причин и госпитализации по причине декомпенсации ХСН) составили 97,1% в группе лечения и 89,2% в группе контроля. Разница достигла статистической значимости ( $p = 0,048$ ) при расчете с помощью формулы Гринвуда, но не стандартного log-rank теста ( $p = 0,07$ ). Малое число событий и сроки наблюдения, а также ретроспективный (post-hoc) анализ, который не был запланирован заранее, не позволяют говорить об улучшении прогноза на фоне МСС. Кроме того, в подобных работах анализ динамики функциональных параметров затруднен в связи с возможным плацебо-эффектом имплантируемых устройств.

По результатам исследований серии FIX-HF выполнены мета-анализы. Они подтвердили клинически умеренное, хоть и статистически значимое влияние на пиковое потребление кислорода, качество жизни и толерантности к нагрузкам, однако значимой динамики госпитализаций и смертности показано не было [12, 13]. Также следует отметить, что значимой динамики ФВЛЖ на фоне МСС ни в одном из этих исследований не было выявлено.

Определенный интерес представляет динамика выраженности функционального улучшения на фоне МСС в сравнении с другими методами лечения. Так, два двойных слепых исследования показали меньший (рис. 1) прирост пика  $VO_2$ , чем в ослепленных исследованиях с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ) и бета-блокаторами. Более того, прирост пика  $VO_2$  был меньшим в открытых исследованиях с МСС, чем в заслепленных с СРТ.

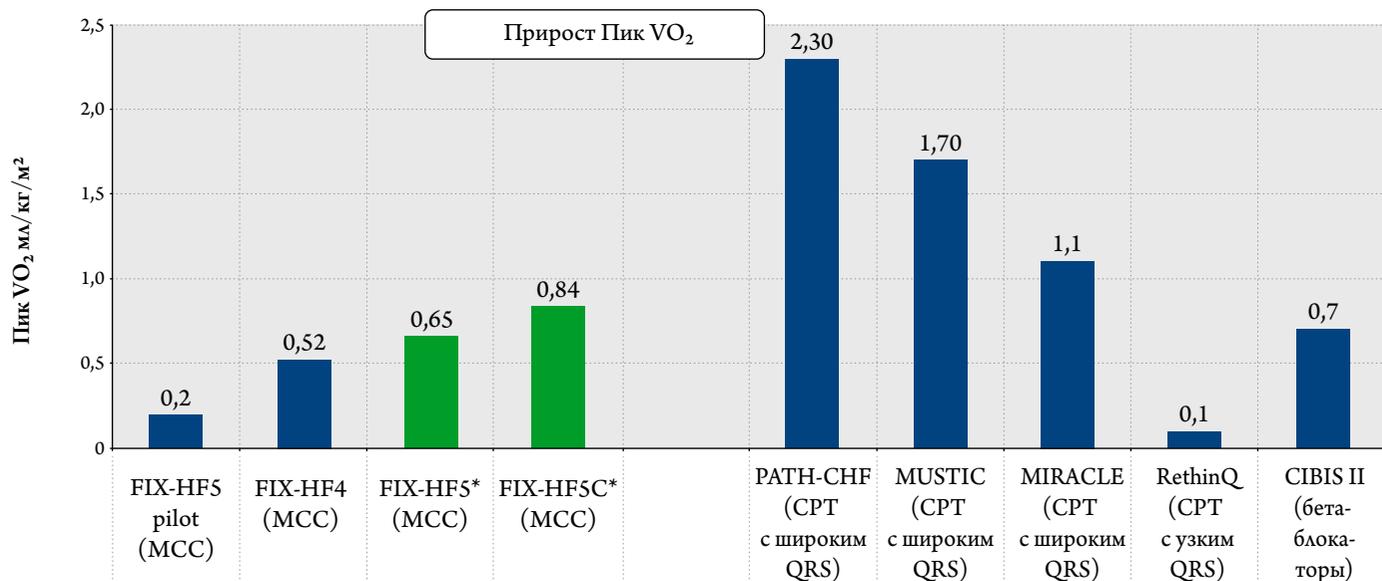
Безусловно, подобные сравнения не идеальны, так как СРТ и МСС используются у разных пациентов, но следует также отметить, что в ослепленных исследованиях с МСС не было отмечено улучшения функционального класса по NYHA и также не до конца понятным является увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы. Так, по данным пилотного ослепленного исследования, отмечалось умеренное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы как в группе МСС, так и контроля. В РКИ FIX-HF 4 отмечалась большая дистанция ходьбы в группе МСС только во второй фазе исследования (19,6±9,1 метров). В открытом исследовании FIX-HF5 не было отме-

Таблица 1. Рандомизированные исследования по применению МСС

| Исследование, автор, год публикации   | Число пациентов, критерии включения (ФВЛЖ и ФК по NYHA) | Влияние на первичные конечные точки  | Динамика качества жизни  | Влияние на ФВЛЖ по сравнению с исходной/контрольной группой                                     | Влияние на прогноз   |
|---|---|--|--|---|--|
| Рандомизированные контролируемые исследования                                     |   |  |  |   |  |
| Neelagaru [7] пилотное исследование рандомизированное слепое перед FIX-HF-5 2006  | 49 пациентов. ФВЛЖ <35%. NYHA III-IV                    | Не заявлено (пилотное исследование). Первичной точкой безопасности была госпитализация по всем причинам                                | Одинаковое уменьшение ФК NYHA и повышение качества жизни в группах МСС и контроля. ТШХ в 6 мес.: ↑13,4 м в группе МСС (не значимо стат.). Пик VO <sub>2</sub> : ↑0,2 мл/кг/мин в группе МСС (не значимо стат.)                       | ↑ на 1,8±0,8 в группе лечения vs ↑1,3±1,6 в группе контроля, стат. значимой разницы не заявлено | 1 пациент умер в контрольной группе, в группе МСС нет смертей. Число пациентов, не потребовавших госпитализаций, связанных с ХСН: свобода от госпитализаций – 62% в контрольной группе, 84% – в группе МСС (p=0,17)  |
| Borggreffe [8] FIX-HF-4 рандомизированное слепое исследование 1:1 ОМТ vs МСС 2008 | 164 пациента. ФВЛЖ <36%. NYHA ≥ II                      | Пик VO <sub>2</sub> : ↑0,52 ±1,39 О <sub>2</sub> мл/кг/мин (p=0,032). Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ ↓2,93±8,01 (p=0,03) | ТШХ ↑ в обеих группах в первой фазе, сохранение и прогрессирование эффекта в группе лечения во второй фазе и ↓ТШХ в группе выключения МСС (стат. значимость не заявлена). Функциональный класс по NYHA улучшился одинаково в группах | Значимой динамики между группами не получено (значения в статье не приводятся)                  | Смертей в группе МСС не было, 1 пациент умер в контрольной группе, стат. значимой разницы не заявлено. Количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией: 14 в группе МСС включена, 20 в группе МСС выключена (p=0,31)   |
| Kadish [9] FIX-HF-5 проспективное рандомизированное исследование МСС vs ОМТ 2011  | 428 пациентов. ФВЛЖ <36%. NYHA III-IV                   | Не было разницы по уровню анаэробного порога между группами (первичная конечная точка)   | Пик VO <sub>2</sub> : ↑0,65 мл/кг/мин в группе МСС в сравнении с контролем (p=0,024). Улучшение качества жизни в группе лечения по MLWHFQ (↓10,8 пунктов p=0,003). ФК NYHA (p=0,001). ТШХ в 6 мес.: ↑10 м (не значимо стат.)         | Значимой динамики между группами не получено (цифры в статье не приводятся)                     | Смертность 3,3% в группе контроля, 4,9 в группе МСС (p=0,47). Комбинированная точка безопасности – общая смертность и все госпитализации 48,4% в группе контроля и 52,1% в группе МСС (p=0,32)   |
| Abraham [10] FIX-HF-5C проспективное рандомизированное исследование 2018          | 160 пациентов. 25% ≤ ФВ ≤ 45%. NYHA III-IV              | Пик VO <sub>2</sub> ↑0,84 мл/кг/мин (p<0,001)  | Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ ↓ (1,7 пунктов в группе МСС, p<0,001). ФК по NYHA ↓ в группе МСС, p<0,001. ТШХ (контроль ↑9,3(87,4) vs. МСС ↑43,0(80,7), p=0,009 – разница 33,7   | Не оценивалось  | Смертность 2% в группе МСС, 5% в группе контроля (p>0,05). Свободных от госпитализации пациентов 78% в обеих группах. Комбинированная точка (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации, связанные с ХСН) – 2,9% в группе МСС, 10,8% в группе контроля (p=0,048 при расчете с помощью формулы Гринвуда, p=0,07, в стандартном log-rank тесте) |
| D. Jagielski [11] IMPULSE HF рандомизированное проспективное исследование 2019    | 26 пациентов. 25% ≤ ФВ ≤ 45%. NYHA II-III               | Пик VO <sub>2</sub> . МСС до 14,7±2,2 после 15,1±1,8 (p=0,49) vs контроль до 14,2±3,0 после 13,1±3,6 (p=0,16)                          | Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ (контроль ↓3 (±19) vs. МСС ↓12 (±25) пунктов p=0,001, ФК NYHA (контроль до 2,2±0,4 после 2,3±0,6 (p=0,73) vs МСС до 2,5±0,5 после 2,3±0,4 (p=0,02)                                      | МСС до 34,5±6,2 после 34,4±6,9 (p=0,91) vs контроль до 34,3±7,0 после 34,4±6,2 (p=0,8)          | За время наблюдения нет смертей в обеих группах. Общее количество нежелательных событий – разницы не заявлено  |
| Мета-анализы рандомизированных исследований                                       |   |  |  |   |  |
| Giallaraura [12] мета-анализ пяти рандомизированных исследований 2020             | 801 пациент   | Пик VO <sub>2</sub> статистически значимо увеличивается в группе МСС (+0,65* 95% ДИ от 0,21 до 1,08 мл/кг/мин p<0,004)*                | ТШХ ↑17,97 95% ДИ 5,48 – 30,46 метров p=0,005. Улучшение качества жизни по опроснику MLWHFQ (↓7,85 95% ДИ от -10,76 до -4,94 p<0,0001)   | Не оценивалось  | Не оценивалось   |
| Nadeem [13] мета-анализ доступных контролируемых исследований 2020. 930 пациентов | 930 пациентов   | Не оценивалось   | Не оценивалась   | Не оценивалось  | Смертность в группе МСС 2,1% vs. 3,6% в группе контроля (p=0,23)   |

\* – при учете только рандомизированных исследований; с учетом открытых исследований. МСС – модуляция сердечных сокращений, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, Пик VO<sub>2</sub> – пиковое потребление кислорода в кардиореспираторном тесте, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, MAGGIC score – шкала выживаемости «MAGGIC» MLWHFQ – Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, SHFM – Сиетловская модель сердечной недостаточности.

**Рисунок 1.** Влияние на пиковое потребление кислорода по данным рандомизированных исследований терапии МСС и других методов лечения СНнФВ



\* – неослепленные исследования. RethinQ – исследование, показавшее неэффективность CPT у пациентов с узким QRS. МСС – модуляция сердечной сократимости; Пик VO<sub>2</sub> – пиковое потребление кислорода в кардиореспираторном тесте; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; CPT – сердечная ресинхронизирующая терапия.

чено увеличение дистанции ТШХ. Тем самым возможность метода улучшать функциональный класс пациентов остается под вопросом, а также не все работы показали увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы.

В единственном исследовании FIX-HF5C были зафиксированы как прирост пика VO<sub>2</sub>, так и увеличение дистанции ТШХ у пациентов с ФВЛЖ 25–45% и NYHA III–IV. Но к результату нужно относиться с осторожностью, так как исследование было открытым и нельзя исключать элементы плацебо-эффекта.

### Наблюдательные исследования и ретроспективные анализы

Ряд наблюдательных исследований в целом повторяют находки описанных выше работ [14]: улучшение переносимости физических нагрузок, качества жизни, потребления кислорода при нагрузке. Также следует отметить, что в отличие от РКИ в наблюдательных работах отмечалось увеличение ФВЛЖ (от 2,5 до 8% по данным разных работ [15–17] после имплантации МСС (см. таблицу в дополнительных материалах на сайте издания). Следует помнить, что наблюдательные исследования могут подтверждать результаты РКИ, но не подменять их [18, 19].

Наблюдательные исследования не позволяют точно определить, была ли динамика ФВЛЖ связана с применением изучаемого метода лечения или с другими причинами. У пациентов с СНнФВ ФВЛЖ может меняться как за счет естественной динамики течения болезни, так и на фоне проводимой ОМТ [20, 21]. Стандартной считается необходимость трех месяцев нахождения пациен-

та на оптимальной терапии до включения в исследование по имплантации устройств. Но имеющиеся данные показывают, что после назначения ОМТ ФВЛЖ может увеличиться и в более поздние сроки [22, 23].

Сложность интерпретации наблюдательных исследований в оценке эффектов какого-либо метода лечения показывает мета-анализ исследований по применению CPT при узком QRS [24]. В работе было показано, что в наблюдательных исследованиях без контрольных групп, отмечалось увеличение ФВЛЖ на фоне CPT у пациентов с узким QRS. Но последующие РКИ с ослеплением не подтвердили, что CPT оказывает положительное влияние у больных ХСН при узком QRS ни на ФВЛЖ, ни на риск смерти и госпитализации из-за обострения ХСН. Это может быть связано с тремя причинами:

- 1) отсутствием рандомизации;
- 2) возможностью естественной динамики ФВЛЖ (прогресс или регресс заболевания и проводимая ОМТ);
- 3) так называемым «publication bias», то есть большей вероятностью публикации исследований с положительными результатами.

Дополнительной причиной для осторожности в трактовке полученных результатов по увеличению ФВЛЖ на фоне МСС в наблюдательных исследованиях является отсутствие значимого изменения сократимости по данным РКИ, о чем мы писали выше. При этом размер исследования FIX HF5 был достаточным для выявления увеличения ФВЛЖ ≥3% (см. рис. 2, 3 в дополнительных материалах на сайте издания). В наблюдательных исследованиях невозможно определение эффекта терапии на

прогноз, хотя в ряде работ проводилось сравнение смертности на фоне МСС с показателями, предсказанными по известным моделям ХСН – второй модификацией Сителаской (SHFM) модели [25] и шкалой MAGGIC [26].

При сравнении с MAGGIC (рис. 2 в дополнительных материалах на сайте издания) в двух работах был отмечен меньший реальный риск смерти в сравнении с предсказанным [16, 26]. Еще в одной работе анализ проводился независимо для смертности через год и три года наблюдения. Отдельно был проведен анализ для пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН [27]. Снижение смертности имело место только у пациентов с ишемической этиологией при оценке через год наблюдения.

При сравнении с SHFM (рис. 3 в дополнительных материалах на сайте издания) в одной работе [28] отмечался меньший риск смерти в сравнении с предсказанным, а в двух других исследованиях не было статистически значимой разницы между предсказанной и реальной смертностью [29, 30].

Сложность оценки реальной выживаемости с расчетной по шкалам состоит в разности популяций (по этиологии, тяжести заболевания и методам лечения). Так, шкала MAGGIC была создана на основе 30 исследований, опубликованных с 2003 по 2008 год, включавших пациентов, набранных до 1998 года, до опубликования данных о положительном влиянии на прогноз применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) в первичной профилактике внезапной сердечной смерти и СРТ. Последняя модификация SHFM основана на популяции, включившей в себя пациентов с ИКД, но модель не учитывает прием ингибиторов ангиотензина рецепторов/неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

### Применение МСС у пациентов с СНнФВ с фибрилляцией предсердий

Проведенные РКИ и большинство наблюдательных исследований выполнены у пациентов с синусовым ритмом, так как в первых поколениях устройств наличие устойчивого синусового ритма было необходимым условием правильной работы системы. Но новое устройство способно работать как у пациентов с синусовым ритмом, так и с ФП [31].

Самым большим наблюдательным исследованием, сравнивающим применение новой модификации оптимайзеров как у пациентов с синусовым ритмом, так и ФП, было исследование Kuschyk J. et al. (n = 503) [32]. По данным этой работы, МСС показала увеличение толерантности к нагрузкам, уменьшение симптомов. В настоящее время нет РКИ, подтверждающего эффективность МСС у пациентов с ХСН и ФП.

### Применение МСС у пациентов с широким комплексом QRS

Хотя МСС изучалась в основном у пациентов с QRS < 130 мс, в данный момент известны попытки применения терапии у пациентов с широким QRS в тех случаях, когда ОМТ и имплантация СРТ не давали желаемого эффекта. В данных клинических наблюдениях МСС демонстрировала улучшение толерантности к нагрузкам и качества жизни. Конфликтов между устройствами не описано [33, 34]. Необходимо помнить, что имплантация каждого дополнительного электрода связана с возрастанием риска развития острых операционных осложнений и тромбоза вен верхних конечностей [35] и что при этом увеличивается риск нарастания трикуспидальной регургитации при проведении дополнительных электродов через трикуспидальный клапан [36]. Следует учитывать, что эффект от СРТ у пациентов с ХСН может наступать в поздние сроки, как это было показано в исследовании REVERSE [37]. Зачастую после имплантации СРТ проводится коррекция ОМТ [38, 39]. Также пациентам могут назначаться новые лекарственные препараты для лечения ХСН [40–42], что затрудняет оценку эффективности добавления МСС к СРТ вне рамок специально запланированных РКИ.

### Положение МСС в рекомендательных документах и перспективы исследований

На настоящий момент Российские рекомендации по лечению ХСН 2020 г. характеризуют МСС, как метод лечения ХСН с узким комплексом QRS, ФВЛЖ 25–45%, NYHA II–III, для улучшения самочувствия и увеличения толерантности к нагрузкам с уровнем доказанности IIb [43].

В то же время в рекомендациях Американской Ассоциации Сердца (АНА), Американской Школы Кардиологов (ACC) 2022 г. [44] и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 года [45] нет показаний для применения МСС. При этом в текстах указано, что требуется крупное РКИ с твердыми конечными точками для определения места МСС в лечении пациентов с ХСН.

Проведение новых РКИ может внести ясность, улучшает ли МСС прогноз пациентов с ХСН. При этом следует отметить, что в связи с выраженным прогрессом в лечении СНнФВ после внедрения и ингибиторов ангиотензина рецепторов/неприлизина, и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, улучшающих прогноз [46] и приводящих к обратному ремоделированию, повышающих качество жизни, доказать эффективность новых инструментальных методов лечения становится все сложнее.

## Заключение

Как данные РКИ, так и результаты наблюдательных работ показывают умеренное улучшение качества жизни на фоне МСС. При этом данные проведенных РКИ не выявили увеличения ФВЛЖ на фоне терапии, как и метаанализ РКИ не доказал снижения риска обострения болезни и улучшения прогноза пациентов с СНнФВ на фоне

МСС. Требуется проведение новых РКИ для определения влияния МСС на обратное ремоделирование и прогноз, что позволит объективно определить истинное место этого метода в лечении пациентов с ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.01.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHА-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHА-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.5.2239
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiya*. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16]
3. Rappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G 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. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(12):1307–13. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, Wang M, Rouso B, Mika Y et al. Ca<sup>2+</sup>-Binding Proteins in Dogs with Heart Failure: Effects of Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals. *Clinical and Translational Science*. 2009;2(3):211–5. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x
6. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC et al. Therapy With Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082
7. Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: Feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006;3(10):1140–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.06.031
8. Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
9. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161(2):329-337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
10. Abraham WT, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(10):874–83. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.010
11. Jardelski DD. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *IMPULSE-HF a randomized controlled trial session at Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure*. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://esc365.escardio.org/presentation/200083>
12. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschik J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2922–32. DOI: 10.1002/ehf2.12902
13. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, Illahi Y, Shah R. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2020;12(9):e10627. DOI: 10.7759/cureus.10627
14. Müller D, Remppis A, Schauer P, Schmidt-Schweda S, Burkhoff D, Rouso B et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(11):893–904. DOI: 10.1007/s00392-017-1135-9
15. Uskach T.M., Safiullina A.A., Sapel'nikov O.V., Amanatova V.A., Nikolaeva O.A., Grishin I.R. et al. Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):8–14. [Russian: Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Николаева О.А., Гришин И.Р. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):8-14]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598
16. Kuschik J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
17. Revishvili A.Sh., Artyukhina E.A., Amiraslanov A.Yu., Vaskovsky V.A., Yashkov M.V., Kuptsov V.V. et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of arrhythmology*. 2017;90:12–8. [Russian: Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Амирасланов А.Ю., Васковский В.А., Яшков М.В., Купцов В.В. и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник Аритмологии*. 2017;90:12-8]
18. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):674–8. DOI: 10.1056/NEJMs1901642
19. Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Barbarash O.L., Bondareva I.B., Villevalde S.V., Galyavich A.S. et al. Value of comparative studies of “real clinical practice” in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12.18.2020. *Kardiologiya*. 2021;61(5):79–81. [Russian: Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., Бондарева И.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической

- практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79–81]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1646
20. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6):591–601. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.042
  21. Strange G, Playford D, Scalia GM, Celermajer DS, Prior D, Codde J et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4):555–63. DOI: 10.1002/ehj.2161
  22. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, Piña IL, Maisel A, Bapat D et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure: Insights From PROVE-HF. *Circulation*. 2021;144(2):180–2. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034
  23. De Angelis G, Merlo M, Bertolo S, De Luca A, Paldino A, Ramani F et al. Late improvement of left ventricular ejection fraction in patients with persistent severe systolic dysfunction under guideline-directed medical therapy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;22(Suppl 1):jeaa356.012. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa356.012
  24. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, Afzal Sohaib SM, Cook C, Nijjer SS et al. Effect of Study Design on the Reported Effect of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) on Quantitative Physiological Measures: Stratified Meta-Analysis in Narrow-QRS Heart Failure and Implications for Planning Future Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e000896. DOI: 10.1161/JAHA.114.000896
  25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB 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. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337
  27. Fastner C, Akin I, Yuecel G, Rudic B, El-Battrawy I, Kruska M et al. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients? *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.1117. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.1117
  28. 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. *International Journal of Cardiology*. 2016;209:291–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
  29. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436–44. DOI: 10.1093/europace/eur153
  30. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, Ohlow M, Röger S, Goette A et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(9):1103–13. DOI: 10.1002/ehj.1374
  31. Wiegand P, Chan R, Jost C, Saville BR, Parise H, Prutchi D et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-SC2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(4):e006512. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
  32. Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, Morley D, Rao I et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(7):1160–9. DOI: 10.1002/ehj.2202
  33. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(12):1375–80. DOI: 10.1093/europace/eun257
  34. Kuschyk J, Nägele H, Heinz-Kuck K, Butter C, Lawo T, Wietholt D et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). *International Journal of Cardiology*. 2019;277:173–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.086
  35. Lee DS, Krahn AD, Healey JS, Birnie D, Crystal E, Dorian P et al. Evaluation of Early Complications Related to De Novo Cardioverter Defibrillator Implantation insights from the Ontario ICD database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):774–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.029
  36. Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Bhargava M, Dunn J, Wazni O, Murat Tuzcu E et al. Tricuspid Regurgitation in Patients With Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators: A Comprehensive Review. *Clinical Cardiology*. 2013;36(5):249–54. DOI: 10.1002/clc.22104
  37. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkevnik J et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2592–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf160
  38. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, Rodríguez-Mañero M, Fernández López XA, González-Melchor L et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients under nonoptimal medical therapy. *Journal of Arrhythmia*. 2018;34(5):548–55. DOI: 10.1002/joa3.12101
  39. Schmidt S, Hurlimann D, Starck CT, Hindricks G, Luscher TF, Ruschitzka F et al. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2014;35(16):1051–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf514
  40. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
  41. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
  42. Martens P, Dupont M, Dauw J, Somers F, Herbots L, Timmermans P et al. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1208–15. DOI: 10.1002/ehf2.12503
  43. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
  44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
  45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
  46. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. *Kardiologiya*. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678

47. Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo B-H, Burkhoff D, Chan JYS et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *International Journal of Cardiology*. 2016;206:122–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
48. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *European Heart Journal*. 2004;25(8):650–5. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
49. Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, Yip GWK, Lam Y-Y, Chan A et al. Impact of Cardiac Contractility Modulation on Left Ventricular Global and Regional Function and Remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(12):1341–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011
50. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2007;116(4):392–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103
51. Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(6):936–40. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
52. Tschöpe C, Butler J, Farmakis D, Morley D, Rao I, Filippatos G. Clinical effects of cardiac contractility modulation in heart failure with mildly reduced systolic function. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3531–5. DOI: 10.1002/ehf2.13126
53. Vander M.A., Lyasnikova E.A., Belyakova L.A., Trukshina M.A., Galenco V.L., Kim I.M. et al. Two-year follow-up of patients with heart failure with reduced ejection fraction receiving cardiac contractility modulation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):57–65. [Russian: Вандер М.А., Лясникова Е.А., Беякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М. и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):57-65]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3853