

Добровольская С. В., Саидова М. А., Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Терещенко С. Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТРОЙСТВА, МОДУЛИРУЮЩЕГО СЕРДЕЧНУЮ СОКРАТИМОСТЬ, ПО ДАННЫМ НОВОГО НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА АНАЛИЗА РАБОТЫ МИОКАРДА

<i>Цель</i>	Анализ эхокардиографических параметров, отражающих сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ), с использованием новой методики оценки работы миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне модуляции сократимости сердца (МСС).
<i>Материал и методы</i>	Проанализированы стандартные эхокардиографические параметры и показатели деформации и работы миокарда у 66 пациентов (52 мужчин и 14 женщин), медиана возраста больных 60 [54; 66] лет. У 36 пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 30 – постоянная. У всех пациентов имелся диагноз ХСН, длительность заболевания составляла 17 [4; 60] мес, продолжительность ФП – 12 [6; 36] мес. Исходная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 33 [27; 37] %.
<i>Результаты</i>	На фоне МСС в течение года у пациентов статистически значительно увеличилась ФВЛЖ с 33 [27; 37] до 38 [33; 44] % ($p=0,001$). Кроме того, отмечено улучшение глобальной продольной деформации миокарда (с $-6,00 [-8; -4]$ до $-8 [-10; -6]$ %; $p=0,001$) и показателей работы миокарда: эффективности глобальной работы (с 74 [65; 79] до 80 [73; 87] мм рт. ст.%; $p=0,001$), глобальной конструктивной работы (с 699 [516; 940] до 882 [714; 1242] мм рт. ст.%; $p=0,001$), индекса глобальной работы миокарда (с 460 [339; 723] до 668 [497; 943] мм рт. ст.%; $p=0,001$). При сегментарном анализе параметров работы ЛЖ у группы пациентов выявлена положительная динамика конструктивной работы миокарда в области апикального сегмента межжелудочковой перегородки (исходно 844 [614; 1224], после МСС 1027 [800; 1520] мм рт. ст.%; $p=0,05$), среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ (исходно 593 [312; 1000], после МСС 877 [494; 1145] мм рт. ст.%; $p=0,05$).
<i>Заключение</i>	Методика анализа работы миокарда позволяет провести более подробный анализ процессов структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и механизмов влияния на сократительную функцию ЛЖ у пациентов с ХСН. Метод является перспективным и требует дальнейшего изучения в различных клинических ситуациях.
<i>Ключевые слова</i>	2D-эхокардиография; работа миокарда; модуляция сердечной сократимости; хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий
<i>Для цитирования</i>	Dobrovolskaya S.V., Saidova M.A., Safiullina A.A., Uskach T.M., Tereshchenko S.N. Evaluation of the effectiveness of the chronic heart failure therapy using the device cardiac contractility modulation according to the new non-invasive method of the myocardium work analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(12):31–40. [Russian: Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):31–40]
<i>Автор для переписки</i>	Добровольская Светлана Валерьевна. E-mail: S_dobrovolskaya@mail.ru

Эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее информативный метод диагностики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и ее проведение показано всем пациентам для подтверждения данного диагноза [1]. Для оценки глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) всем больным с ХСН проводится расчет фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с использованием метода дисков (по Симпсону) в двух позициях (biplane). При фибрилляции предсердий (ФП) рекомендуется ориентироваться на сред-

нее значение из нескольких циклов. Оценка ФВЛЖ по методике Тейхольца в одномерном режиме является некорректной, особенно у пациентов с зонами нарушения локальной сократимости, и категорически не рекомендуется для использования при оценке систолической функции ЛЖ. Однако методика определения ФВЛЖ имеет ряд недостатков, не всегда позволяющих использовать ее в качестве единственного критерия, отражающего сократимость ЛЖ. Точность измерений при расчете ФВ зависит от многих факторов, таких как качество

визуализации, модель ультразвукового прибора, опыт специалиста, выполняющего исследование. При оценке ФВЛЖ наблюдаются расхождения в измерениях как у одного отдельного специалиста, так и между разными специалистами до 20% и более, что затрудняет оценку систолической функции миокарда ЛЖ в динамике [2]. Существует также ряд гемодинамически обусловленных ситуаций, когда даже адекватно рассчитанная ФВ не может служить маркером клинического состояния пациента. В частности, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тяжелой митральной регургитацией ФВЛЖ долгое время может поддерживаться за счет повышенной преднагрузки в соответствии с законом Франка–Старлинга. Однако в определенный момент наступает резкая декомпенсация с необратимым снижением систолической функции миокарда ЛЖ. И наоборот, у больных с ХСН с нормальной ФВ установлено скрытое нарушение систолической функции миокарда ЛЖ в виде снижения показателей деформации миокарда ЛЖ [3].

В недавно проведенных исследованиях показано, что значения деформации миокарда обладают большей прогностической ценностью, чем ФВ, однако зависимость от преднагрузки ограничивает их использование, например в условиях изменения уровня артериального давления (АД) [4]. В. Lakatos и соавт. [5] в экспериментальных исследованиях показали, что при повышении пред- и преднагрузки показатели глобальной деформации не являются надежным маркером сократительной способности ЛЖ, в то время как индекс глобальной работы миокарда точнее отражает систолическую функцию миокарда ЛЖ при различных гемодинамических состояниях, поскольку для его расчета учитываются значения как деформации, так и уровня давления в полости ЛЖ.

В 2021 г. завершено исследование С.-L. Wang и соавт. [6], в котором впервые была оценена прогностическая значимость индекса глобальной работы миокарда. Исследователи обнаружили корреляцию глобальной работы миокарда и повышенного риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу ХСН. Глобальный индекс работы миокарда показал большую прогностическую ценность по сравнению с ФВ и данными деформации.

Оценка работы миокарда ЛЖ базируется на принципе измерения энергии, потраченной миокардом на сокращение. Поскольку расчет непосредственно силы сокращения является трудновыполнимой задачей, как эквивалент силы, которую преодолевает миокард в процессе сокращения, используется давление в полости ЛЖ. Соответственно площадь петли давление–объем ЛЖ служит показателем региональной работы и отражает потребление миокардом кислорода [7].

В 2012 г. К. Russell и соавт. [8] разработали способ неинвазивной оценки давления в полости ЛЖ на осно-

ве эмпирической нормализованной эталонной кривой, скорректированной с продолжительностью изоволюмического сокращения и фазы изгнания в соответствии с открытием и закрытием створок митрального и аортального клапанов по данным ЭхоКГ. В работе установлена тесная корреляция ($r=0,99$) между областями петли давление–деформация с использованием неинвазивного и инвазивного измерения давления в ЛЖ. Неинвазивный показатель давление–деформация (площадь петли) показал хорошую корреляцию и с региональным метаболизмом глюкозы в миокарде по данным позитронно-эмиссионной томографии ($r=0,81$).

К основным параметрам работы миокарда ЛЖ относятся следующие [9]: эффективность глобальной работы (GWE, global work efficiency) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работ ($GCW/[GCW + GWW]$, %); глобальная конструктивная работа (GCW, global constructive work) – работа, затраченная на изгнание крови из желудочка во время систолы (мм рт.ст.%); глобальная утраченная работа (GWW, global wasted work) – выполненная миокардом работа, во время которой кровь не покидает полость ЛЖ (мм рт.ст.%); индекс глобальной работы (GWI, global work index) – вся работа, которую совершает ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, рассматривается как площадь петли давление–деформация (мм рт.ст.%).

Методика определения работы миокарда ЛЖ в настоящее время используется в диагностике различных патологий, в частности, при ИБС, амилоидозе, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, при прогнозировании ответа на ресинхронизирующую терапию (CRT) [10]. Интерес представляет также изучение работы миокарда у пациентов с ХСН, особенно в свете определения эффективности различных способов терапии, способствующих обратному ремоделированию сердца. Одним из современных методов, применяемых у пациентов с ХСН, является метод модуляции сократимости сердца (МСС).

МСС – новый метод лечения больных с ХСН, заключающийся в высоковольтной стимуляции в фазу абсолютного рефрактерного периода при деполяризации миокарда, в результате чего происходит нормализация ионного потока в кардиомиоцитах и возникает положительный инотропный эффект без увеличения потребления кислорода [11].

В последние годы проведено несколько крупных рандомизированных исследований МСС. В первом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) FIX-SHF-4 принимали участие 164 пациента с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA. В исследовании FIX-SHF-5 II участвовали 428 пациентов с ХСН III–IV ФК по классификации NYHA. В обоих ис-

следованиях было выявлено статистически значимое повышение пика VO_2 и улучшение показателей качества жизни на фоне МСС. Проведенный F. Giallauria и соавт. [12] мета-анализ подтвердил положительное влияние МСС на клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок.

Необходимо отметить, что параметры ЭхоКГ изучались лишь в одном РКИ (FIX-SHF-4), и в оценке сократительной функции миокарда ЛЖ учитывался только один параметр – ФВЛЖ, по которому не было получено существенной положительной динамики. Вероятно, это связано с небольшим периодом наблюдения (6 мес) и с ограничениями метода расчета ФВЛЖ (высокая погрешность измерения и низкая воспроизводимость) [13]. В отдельных небольших исследованиях более подробно изучались параметры ремоделирования и сократимость ЛЖ (на основании оценки ФВЛЖ), однако исследований по детальному изучению параметров деформации и работы миокарда у пациентов с МСС не проводилось [14].

Цель

Подробное изучение всех параметров, отражающих сократимость миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП на фоне модуляции сократимости сердца (ФВ, показатели глобальной деформации и работы миокарда ЛЖ) на протяжении более длительного периода наблюдения (12 мес).

Материал и методы

В исследование были включены 66 пациентов, которым проводился расширенный протокол ЭхоКГ, включающий, помимо общепринятых параметров, расчет показателей глобальной продольной деформации, работы миокарда ЛЖ. Все пациенты проходили полное лабораторно-инструментальное обследование, включая при необходимости коронарографию и магнитно-резонансную томографию, и соответствовали следующим критериям [15]: документально подтвержденная ХСН со сниженной ФВ (20–40%); II или III ФК по классификации NYHA на протяжении минимум 3 мес; наличие постоянной или пароксизмальной формы ФП; оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями; стабильное состояние ≥ 1 мес.

Критериями исключения являлись: трансплантация сердца в анамнезе, а также нахождение в листе ожидания на данное вмешательство; терминальная стадия ХСН; острые заболевания, которые могут негативно влиять на безопасность или эффективность лечения; обратимая ХСН; анамнез крупных хирургических вмешательств, травм, кардиальных осложнений, включая острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, хирургическое вмешательство на сердце в течение предыдущих 3 мес; гемоди-

намически значимая клапанная патология, являющаяся причиной ХСН; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA); затруднение сосудистого доступа; заболевания, ограничивающие прогнозируемую продолжительность жизни до 1 года.

ФК ХСН определяли по классификации NYHA на основании результатов теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Имплантацию МСС-устройств Optimizer Smart пациентам проводили в течение 2018–2019 гг. Электроды МСС доставлялись через подключичную вену; два желудочковых электрода с активной фиксацией – Ingevity – располагали в области межжелудочковой перегородки (МЖП), преимущественно в проекции апикального и среднего ее сегментов. Всем пациентам до имплантации устройства и через 12 мес наблюдения проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного уровня с использованием ультразвукового датчика M5S-D в положении пациента лежа на левом боку, включая синхронизацию с электрокардиограммой и использование стандартных эхокардиографических доступов в режимах В, М, PW, CW и с анализом данных тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) при частоте кадров более 140–150 в секунду. На фоне задержки дыхания у пациентов с синусовым ритмом записывали 3 цикла, у пациентов с ФП – не менее 5 циклов, что позволяло минимизировать вклад вариабельности ритма у пациентов с постоянной формой ФП в расчеты параметров деформации и работы миокарда ЛЖ. Всем пациентам во время ЭхоКГ измеряли АД по методике Короткова. На основании этих данных, показателей глобальной продольной деформации и временных интервалов клапанных событий (открытия и закрытия аортального и митрального клапанов) выстраивалось графическое изображение систолической петли давление–деформация и рассчитывались значения работы миокарда ЛЖ.

ФВЛЖ рассчитывалась в В-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиций по методу дисков (модифицированный метод Симпсона).

Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме с использованием программного обеспечения EchoPac (version 6.1, GE Medical Health).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде медианы (Md) и 25-го и 75-го процентилей [Q1; Q3]. Аналитическая статистика выполнялась с использованием критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных

с распределением, отличным от нормального. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из 66 пациентов, включенных в исследование, 52 (79%) составили мужчины и 14 (21%) женщины, возраст больных 60 [54; 66] лет. У 36 (55%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 30 (45%) постоянная. Все пациенты на момент включения имели диагноз ХСН более 3 мес, общая длительность заболевания составляла 17 [4; 60] мес, продолжительность ФП – 12 [6; 36] мес. Исходная ФВЛЖ составила 33 [27; 37] %.

До начала исследования была достигнута компенсация клинического состояния пациентов на оптимальной терапии ХСН в соответствии с текущими рекомендациями (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ 42,5%, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА 25%, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина 32,5%, бета-адреноблокаторы 100%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов 100%, петлевые диуретики 100%). В течение всего периода наблюдения существенной коррекции терапии не проводилось. Систолическое артериальное давление (САД) исходно составляло 112 [100; 120] мм рт. ст., через 12 мес – 114 [102; 125] мм рт. ст. ($p > 0,05$). Не было выявлено также существенной динамики диастолического артериального да-

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	60 [54; 66]
Пол: мужчины/женщины, %	79/21
ХСН ишемического генеза/неишемического генеза	38 (57%)/28 (43%)
ФВЛЖ, %	33 [27; 37]
ФП пароксизмальная форма/постоянная форма	36 (55%)/30 (45%)
QRS, мс	112 [105; 120]

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Динамика параметров работы миокарда у пациентов с ХСН на фоне терапии методом МСС

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p	Нормативные параметры работы миокарда ЛЖ [16]
GWE, %	74 [65; 79]	80 [73; 87]	<0,01	96 (94–97)
GCW, мм рт.ст.%	699 [516; 940]	882 [714; 1242]	<0,01	2232 (1582–2881)
GWV, мм рт.ст.%	200 [153; 280]	190 [128; 292]	>0,05	78 (53–122)
GWI, мм рт.ст.%	460 [339; 723]	668 [497; 943]	<0,01	1896 (1292–2505)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МСС – модуляция сократимости сердца; ЛЖ – левый желудочек; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

ления (ДАД): исходно 75 [70; 79] мм рт. ст., через 12 мес – 76 [71; 82] мм рт. ст. ($p > 0,05$). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) исходно составляла 67 [60; 78] уд/мин, через 12 мес – 70 [62; 79] уд/мин ($p > 0,05$). В течение исследования у пациентов не зарегистрировано статистически значимого изменения индекса массы тела.

На фоне МСС в течение года было отмечено улучшение переносимости физической нагрузки (расстояние, пройденное в ТШХ, увеличилось с 340 [283; 384] до 361 [400; 447] м; $p < 0,01$) и качества жизни (уменьшение оценок по Миннесотскому опроснику с 33 [21; 52] до 29 [17; 38] баллов; $p < 0,05$). Регистрировалась тенденция к снижению концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с 1056 [480; 2545] до 906 [428; 2166] пг/мл ($p = 0,07$).

Основные эхокардиографические параметры пациентов с ХСН и ФП, отражающие сократимость миокарда на фоне МСС, представлены в табл. 2.

На фоне МСС в течение года у пациентов статистически значимо увеличилась ФВЛЖ – с 33 [27; 37] до 38 [33; 44] %; ($p = 0,001$). Кроме того, отмечено достоверное улучшение глобальной продольной деформации миокарда (с $-6,00$ [–8; –4] до -8 [–10; –6] %; $p = 0,001$). В целом увеличение ФВЛЖ по сравнению с исходной наблюдалось у 68% пациентов, у 8% пациентов через год наблюдались показатели ниже исходных, и у 24% ФВ не изменилась. Статистически значимого изменения степени митральной регургитации за время наблюдения не зарегистрировано.

В настоящем исследовании впервые был применен новый способ неинвазивной оценки сократительной функ-

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения ($n = 66$)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	33 [27; 37]	38 [33; 44]	<0,01
КДО ЛЖ, мл	199 [169; 250]	190 [160; 225]	<0,01
КСО ЛЖ, мл	134 [106; 174]	120 [95; 150]	<0,01
GLS, %	$-6,00$ [–8; –4]	-8 [–10; –6]	<0,01

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ в группах ишемического и неишемического генеза ХСН на фоне МСС

Показатель	Ишемический генез ХСН (n=38)			Неишемический генез ХСН (n=28)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	33 [27; 38]	37 [34; 42]	<0,01	33 [28; 37]	39 [31; 45]	<0,01
КДО ЛЖ, мл	252 [174; 214]	193 [165; 226]	<0,01	190 [152; 250]	182 [126; 222]	<0,05
КСО ЛЖ, мл	135 [116; 182]	120 [95; 148]	<0,01	128 [100; 170]	119 [81; 150]	<0,05
GLS, %	-6 [-4; -9]	-8 [-5; -10]	<0,01	-6 [-4; -8]	-8 [-7; -10]	<0,05
GWE, %	71,5 [63; 78]	77 [70; 77]	<0,01	77 [67; 84]	82 [76; 88]	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	675 [485; 900]	978 [685; 1266]	<0,01	756 [540; 957]	869 [757; 1184]	<0,05
GWV, мм рт. ст. %	206 [158; 258]	198 [142; 290]	>0,05	186 [124; 283]	159 [124; 297]	>0,05
GWI, мм рт. ст. %	451 [332; 779]	668 [544; 871]	<0,01	525 [340; 694]	668 [544,5; 871]	<0,01

ЭхоКГ – эхокардиография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МСС – модуляция сократимости сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

ции ЛЖ – анализ параметров работы миокарда у пациентов с ХСН и ФП. Все показатели работы миокарда определялись до имплантации устройства для МСС и через 12 мес после начала терапии. Данные представлены в табл. 3.

На фоне МСС у пациентов с ХСН и ФП отмечено статистически значимое улучшение эффективности глобальной работы (с 74 [65; 79] до 80 [73; 87] мм рт. ст.%; $p=0,001$) за счет повышения показателей глобальной конструктивной работы (с 699 [516; 940] до 882 [714; 1242] мм рт. ст.%; $p=0,001$). Кроме того, статистически значимо увеличился индекс глобальной работы миокарда (с 460 [339; 723] до 668 [497; 943] мм рт. ст.%; $p=0,001$). Показатель глобальной утраченной работы не изменился.

Для анализа влияния МСС на эхокардиографические параметры пациентов с ХСН разной этиологии, пациенты были разделены на группы с ХСН ишемической ($n=38$) и неишемической ($n=28$) этиологии. В первую группу были включены пациенты с ИБС, во вторую – с дилатационной кардиомиопатией и гипер-

тонической болезнью. Результаты динамической оценки эхокардиографических показателей групп ишемического и неишемического генеза ХСН представлены в табл. 4.

Как и в общей группе пациентов, так и в группах с разной этиологией ХСН отмечалось статистически значимое улучшение сократимости миокарда ЛЖ по всем исследуемым параметрам.

Для изучения сократимости миокарда ЛЖ на фоне МСС при разных формах ФП, был проведен подробный анализ параметров ЭхоКГ в группах с пароксизмальной и постоянной ФП (табл. 5).

В обеих группах пациентов, независимо от типа ФП, отмечено статистически значимое улучшение всех показателей, отражающих сократимость миокарда ЛЖ – ФВ, значения глобальной продольной деформации миокарда, параметров работы миокарда ЛЖ.

Для более детальной оценки динамики сократительной функции был проведен сегментарный анализ параметров работы миокарда ЛЖ у группы пациентов без зон нарушения локальной сократимо-

Таблица 5. Динамика показателей ЭхоКГ в группах с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне МСС

Показатель	Пароксизмальная ФП (n=36)			Постоянная ФП (n=30)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	35 [27; 38]	38 [34; 44]	<0,01	31 [27; 36]	37 [30; 45]	<0,01
КДО ЛЖ, мл	197 [160; 254]	180 [164; 226]	<0,01	198 [173; 250]	193 [133; 221]	<0,05
КСО ЛЖ, мл	133 [105; 165]	119 [95; 132]	<0,01	134 [111; 189]	131 [84; 151]	<0,01
GLS, %	-7 [-5; -9]	-8 [-7; -10]	<0,05	-5 [-4; -7]	-8 [-6; -9]	<0,01
GWE, %	76 [66; 80]	79 [72; 82]	<0,05	71 [63; 78]	84 [75; 89]	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	846 [539; 1072]	881 [734; 1286]	<0,01	573 [463; 775]	884 [712; 1145]	<0,01
GWV, мм рт. ст. %	206 [132; 284]	198 [164; 301]	>0,05	186 [155; 270]	140 [113; 231]	>0,05
GWI, мм рт. ст. %	584 [402; 817]	692 [565; 969]	<0,01	366 [301; 556]	630 [415; 907]	<0,01

ЭхоКГ – эхокардиография; ФП – фибрилляция предсердий; МСС – модуляция сократимости сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

Таблица 6. Корреляционный анализ воспроизводимости показателей сократительной функции миокарда ЛЖ

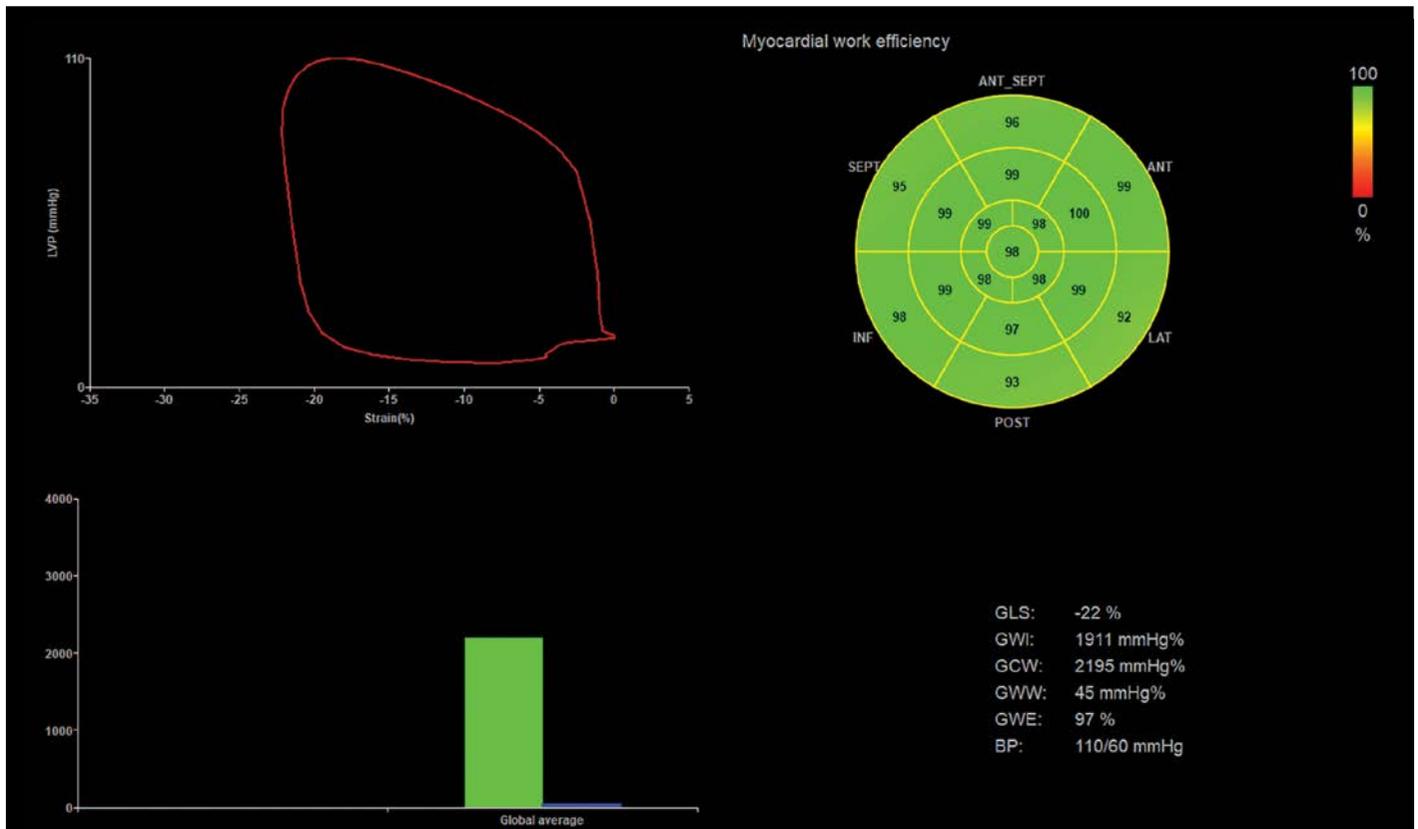
Показатель	Воспроизводимость		P
	внутри-операторская	межоператорская	
ФВ, %	0,91	0,88	<0,05
GLS, %	0,92	0,9	<0,05
GWI, мм рт. ст.%	0,95	0,91	<0,05

ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса (по Симпсону); GLS – глобальная продольная деформация; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

сти (n=20). Была выявлена положительная динамика конструктивной работы миокарда ЛЖ в области апикального сегмента МЖП (исходно 844 [614; 1224] мм рт. ст.%; после МСС 1027 [800; 1520] мм рт. ст.%; p=0,05) и среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ (исходно 593 [312; 1000 мм рт. ст.%; после МСС 877 [494; 1145] мм рт. ст.%; p=0,05). По остальным областям статистически значимых отличий не получено.

Результаты анализа воспроизводимости данных, полученных как одним специалистом (внутриоператорская воспроизводимость), так и разными специалистами (межоператорская воспроизводимость), выполняющими ультразвуковое исследование (n=20), отображены в табл. 6.

Рисунок 1. Петля давление–деформация в норме



На рис. 1 приведены клинические примеры петли давление–деформация и показателей работы миокарда в норме.

У здоровых людей петля давление–деформация имеет практически правильную форму и достаточную площадь под кривой, которая соответствует глобальному индексу работы миокарда. При ХСН форма петли уплощается, в связи с чем ее площадь и, соответственно, индекс глобальной работы миокарда уменьшаются. Как в норме, так и при патологии определенное число кардиомиоцитов совершают утраченную работу – сокращаются в диастолу и расслабляются в систолу. При развитии сердечно-сосудистых заболеваний количество неэффективных кардиомиоцитов увеличивается, в результате чего увеличивается показатель глобальной утраченной работы (GWW) и уменьшаются значения глобальной конструктивной работы (GCW) и, соответственно, эффективности глобальной работы (GWE).

На рис. 2 приведены клинические примеры петли давление–деформация и показателей работы миокарда при ХСН до и после МСС.

На фоне МСС у пациента с дилатационной кардиомиопатией, ХСН II ФК отмечается более чем двукратное увеличение глобального индекса работы миокарда (с 207 до 509 мм рт. ст.%), увеличение эффективности работы миокарда с 75 до 89% за счет увеличения конструктивной (с 380 до 588 мм рт. ст.%) и снижения утраченной

Супрозафен

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ в 1 таблетке



НОРМАЛИЗАЦИЯ
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{3,4}

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ^{5,6}

ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ
В РОССИИ
ФИКСИРОВАННАЯ
КОМБИНАЦИЯ
РОЗУВАСТАТИНА
И ФЕНОФИБРАТА^{1,2}

Супрозафен. Регистрационный номер: ЛП-006619. **Группировочное наименование:** розувастатин + фенофибрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг +145 мг, 10 мг + 145 мг. **Показания к применению:** лекарственный препарат Супрозафен предназначен для применения у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий: – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются недостаточными; – гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические лекарственные средства. **Противопоказания:** гиперчувствительность к розувастатину, фенофибрату или любому компоненту препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени: класс С по классификации Чайлд-Пью (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миопатических осложнений; миопатическая на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопреном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией; одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин и т.д.); у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; врожденная галактоземия, непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу). **С осторожностью:** почечная недостаточность легкой степени тяжести, одновременный прием пероральных антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (азиатская раса), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Фертильность: Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют. Беременность: нет достаточных данных о применении фенофибрата у беременных. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно. Период грудного вскармливания: Прием препарата Супрозафен в период грудного вскармливания противопоказан. При необходимости применения при лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ приема и дозы*** внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой. До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. Пожилые пациенты. Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Супрозафен противопоказано. Пациенты с нарушением функции печени. Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Генетический полиморфизм. Для носителей генотипов с.521СС или с.421АА рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки. Сопутствующая терапия. При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Дети. Препарат Супрозафен противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет. **Побочное действие*:** со стороны эндокринной системы: сахарный диабет 2 типа; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, рвота, диарея, метеоризм, тошнота, запор; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности сывороточных трансаминаз; со стороны скелетно-мышечной ткани: миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астенический синдром; лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня гемоглобина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина. Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина: со стороны почек и мочевыделительной системы: протеинурия; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит); лабораторные показатели: при приеме розувастатина отмечали изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует. Розувастатин: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: симптоматическое. Фенофибрат: есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Дозу розувастатина корректируют при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Требуется соблюдать особую осторожность при применении в антиагреганты, гемфибрилолом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома P450, фузидовой кислотой, циклоспорином, эзетимином, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормон заместительной терапии, пероральными антикоагулянтами, производными тиазолидиндиона (глитазонами), севестрантами желчных кислот, астрогенами. **Особые указания*:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получающих высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия. Определение креатининфосфоркина: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Лечение: прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. Ингибиторы протеаз: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз. Интерстициальное заболевание легких: при подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом Супрозафен. Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировалась с повышенным риском развития СД 2-го типа. Фенофибрат. Функция печени: пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат. Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Мышцы: токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить. Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50% выше ВГН лечение следует приостановить. Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получающих фенофибрат. Гиперчувствительность немедленного типа: в случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата. Гиперчувствительность замедленного типа: при подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение. Парадоксальное снижение ЛВП: при выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Вспомогательные вещества: препарат Супрозафен содержит лактозу и сахарозу, его не следует применять при лактазной недостаточности, непереносимости галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденной фруктоземии, недостаточности сахаразы-изомальтазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психоomotorной реакцией (риск развития головокружения). **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.03.2021 на основании ИМП ЛП-006619 от 04.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Rohit D and Shankar J. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. Int J Pharmacol and Clin Sci. 2016;5(1):25-31. 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):943-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 6. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.

RUS2185008 (v1.0)

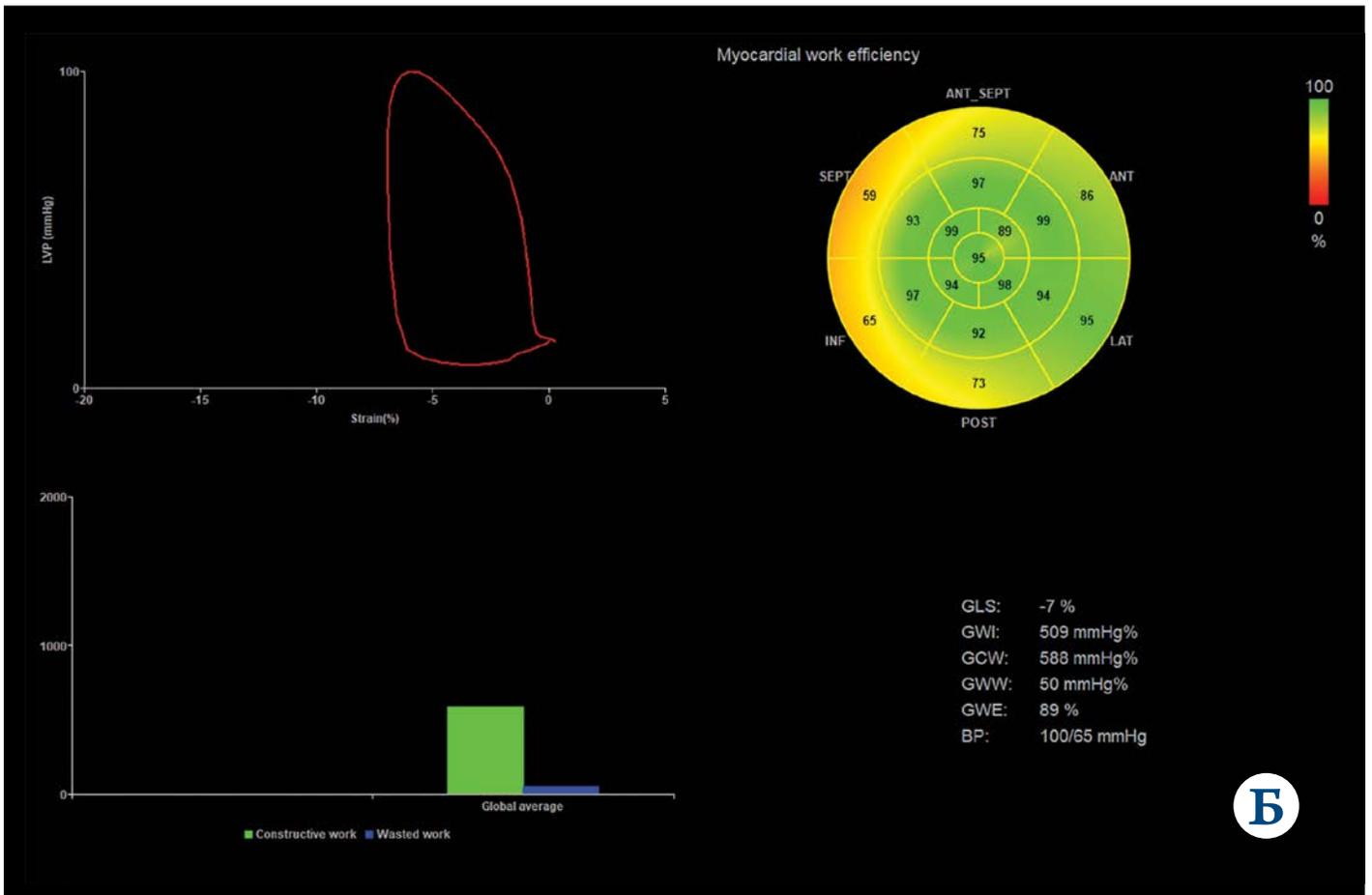
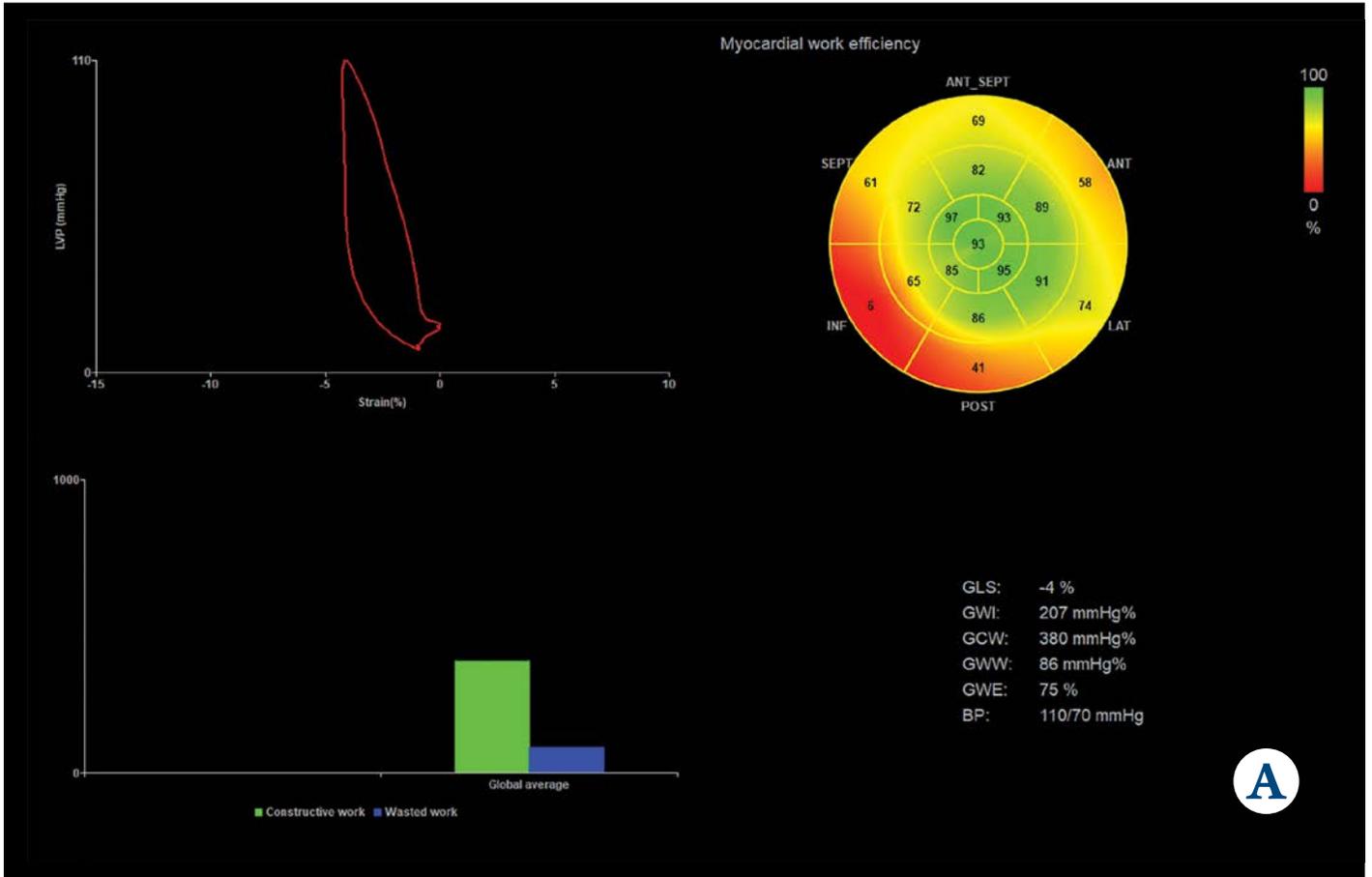
ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.ru.abbott

Abbott

Рисунок 2. Петля давление–деформация при ХСН исходно (А) и на фоне МСС (Б)



(с 86 до 50 мм рт. ст.) работы миокарда ЛЖ. Из стандартных параметров обращает внимание увеличение ФВ ЛЖ с 17–18 до 23–24%, также отмечается улучшение показателей деформации миокарда ЛЖ с –4 до –7%.

Обсуждение

В опубликованных результатах исследований МСС показано улучшение клинических показателей на фоне данного метода, а также повышение ФВ у пациентов с ХСН и синусовым ритмом [17]. У пациентов с ХСН и ФП проведено несколько небольших работ по изучению МСС [18]. При этом в известных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и регистрах не проводилась детальная оценка эхокардиографических параметров у пациентов до и после имплантации МСС. К настоящему времени завершены только несколько небольших исследований, в которых изучались параметры работы миокарда у пациентов с ХСН [19], и нет данных по работе миокарда у пациентов с ХСН на фоне МСС. Впервые показатели работы миокарда ЛЖ изучались у пациентов с ХСН и ФП.

Проведенное нами исследование позволило детально проанализировать показатели ЛЖ, отражающие как сократимость, так и процессы объемного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН на фоне МСС. Была использована новая методика оценки сократительной функции – исследование работы миокарда ЛЖ, чувствительность и воспроизводимость которой выше, чем при определении ФВЛЖ и показателей деформации миокарда ЛЖ, в силу ее меньшей зависимости от субъективных критериев, визуализации и постнагрузки [5].

Выявлено улучшение систолической функции миокарда ЛЖ по данным всех параметров ЭхоКГ, отражающих сократимость ЛЖ – ФВ, показателей деформации и работы миокарда.

При разделении пациентов на группы в зависимости от этиологии ХСН и формы ФП также отмечалось улучшение всех показателей, отражающих сократимость миокарда ЛЖ. Таким образом, можно констатировать по-

ложительное влияние терапии методом МСС на показатели работы миокарда как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП и независимо от причины развития ХСН.

При сегментарном анализе параметров работы миокарда ЛЖ отмечено статистически значимое увеличение конструктивной работы миокарда ЛЖ в области апикального сегмента МЖП и среднего сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ – преимущественных локализациях фиксации желудочковых электродов. Вероятно, улучшение сегментарных параметров работы миокарда начинается с точки фиксации электрода, однако данная гипотеза требует более тщательного изучения в рамках отдельной работы.

Заключение

Модуляция сократимости сердца способствует улучшению переносимости физических нагрузок и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. По данным эхокардиографии, отмечается ее положительное влияние на сократительную функцию миокарда левого желудочка, в том числе по результатам оценки работы миокарда, параметры которой являются более воспроизводимыми и менее зависимыми от постнагрузки по сравнению с фракцией выброса и глобальной продольной деформацией миокарда.

Новая методика анализа работы миокарда позволяет проанализировать процессы структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и механизмы влияния на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных видов лечения. Метод является перспективным и требует дальнейшего изучения в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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
- McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *American Heart Journal*. 2003;146(3):388–97. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00248-5
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):447–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
- Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(18):1947–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.064
- Lakatos BK, Ruppert M, Tokodi M, Oláh A, Braun S, Karime C et al. Myocardial work index: a marker of left ventricular contractility in pressure- or volume overload-induced heart failure. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2220–31. DOI: 10.1002/ehf2.13314
- Wang C-L, Chan Y-H, Wu VC-C, Lee H-F, Hsiao F-C, Chu P-H. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;22(3):348–56. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa162

7. Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure: a new method for quantifying myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(5):H2375–80. DOI: 10.1152/ajpheart.00946.2004
8. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal*. 2012;33(6):724–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs016
9. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A et al. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(11):1081–90. DOI: 10.1016/j.echo.2017.06.010
10. Abawi D, Rinaldi T, Faragli A, Pieske B, Morris DA, Kelle S et al. The non-invasive assessment of myocardial work by pressure-strain analysis: clinical applications. *Heart Failure Reviews*. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10741-021-10119-4
11. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, Winbeck G, Fleck E, Sabbah HN. Enhanced Inotropic State of the Failing Left Ventricle by Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Is Not Associated With Increased Myocardial Oxygen Consumption. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(2):137–42. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.11.004
12. 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. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(2):352–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005
13. Borggrefe 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
14. Vander M.A., Lyasnikova E.A., Belyakova L.A., Trukshina M.A., Galenko V.L., Kim I.M. et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):17–28. [Russian: Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М. и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):17–28]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4035
15. Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Safullina A.A., Grishin I.R., Amanatova V.A., Akchurin R.S. et al. Implantation of a cardiac contractility modulator in chronic heart failure and atrial fibrillation: results of a 6-month follow-up of one hundred patients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(1):30–7. [Russian: Ускач Т.М., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Гришин И.Р., Аманатова В.А., Акчурин Р.С. и др. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):30–7]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-30-37
16. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):582–90. DOI: 10.1093/ehjci/jej188
17. Kuschyk 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
18. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, Ewers A, Schoene D, Patsalis P et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(Suppl 1):i48. DOI: 10.1093/europace/euy015.128
19. Galli E, Hubert A, Le Rolle V, Hernandez A, Smiseth OA, Mabo P et al. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *American Heart Journal*. 2019;212:53–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.008