

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Чугунов Иван Александрович

**Оценка эффективности модуляции сердечной сократимости у
больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной
фракцией выброса различного генеза**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, доцент
Давтян Карапет Воваевич,

Кандидат медицинских наук
Миронова Наталия Александровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Определение сердечной недостаточности	11
1.2 Эпидемиология	12
1.3 Этиология и патогенез	12
1.4 Фармакотерапия сердечной недостаточности	14
1.4.1 Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).....	14
1.4.2 Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА).....	15
1.4.3 Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (МРА).....	15
1.4.4 Антагонисты бета-адренорецепторов	16
1.4.5 Ингибиторы неприлизина.....	16
1.4.6 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).....	17
1.4.7 Имплантируемые устройства у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ): имплантируемые кардиовертеры	18
1.4.8 Имплантируемые сердечные ресинхронизирующие устройства.....	18
1.5 СНнФВ при различной этиологии	20
1.5.1 Эффективность терапии СНнФВ при ишемической и неишемической этиологий.....	20
1.5.2 Молекулярные основы модуляции сердечной сократимости (МСС).....	24
1.5.3 Клинические исследования МСС	25
1.5.4 Применение МСС у пациентов с СНнФВ с ФП	37
1.5.5 Применение МСС у пациентов с широким комплексом QRS.....	38
1.5.6 Разница эффективности МСС у пациентов с различной этиологией СНнФВ.....	39
1.5.7 Резюме	39
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Критерии включения и невключения:	45
2.3 Клинико-демографические данные пациентов.....	47
2.4 Методы обследования	53
2.5 Имплантация и настройка системы МСС	58
2.6 Техника имплантации	58
2.7 Амбулаторное наблюдение пациентов	63
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
3.1 Пациенты, включенные в исследование.....	66
3.2 Имплантация устройств и их работа.....	70

3.3 Особенности техники имплантации	71
3.4 Амбулаторное наблюдение пациентов	73
3.5 Результаты 12-месячного наблюдения	73
3.6 Эффективность терапии	80
3.7 Выделение «супер-ответчиков»	84
3.8 Предикторы эффективности терапии	91
3.9 Отдельные категории пациентов: пациенты старше 65 лет	94
3.10 Пациенты с имплантированными сердечными ресинхронизирующими устройствами	97
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ	103
4.1 Место МСС в лечении хронической сердечной недостаточности сегодня	103
4.2 Интраоперационные электрофизиологические параметры	104
4.3 Эффективность терапии: выживаемость	105
4.4 Эффективность терапии: толерантность к нагрузкам	106
4.5 Сравнение эффективности МСС в группах СНнФВ различного генеза	107
4.6 Предикторы эффективности	108
Резюме	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сердечная недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ) в настоящий момент является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности среди кардиологических заболеваний[7][8][98,106]. Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии и имплантируемых устройств прогноз и качество жизни пациентов с СНнФВ остаются плохими экономические потери и общее бремя болезни прогрессивно растут с конца XX века по настоящий момент [4][68].

Из-за большого количество пациентов с сохраняющимися явлениями недостаточности кровообращения продолжается поиск дополнительных методов помощи при СНнФВ. Одной из предлагаемых в настоящий момент методик является модуляция сократимости сердечных сокращений(МСС).

Система МСС состоит из электродов, фиксируемых в области межжелудочковой перегородки которые имплантируются венозным доступом через подключичную или аксилярную вены и генератора импульсов, который имплантируется аналогично кардиостимулятору в подключичной области.

МСС наносит высокоамплитудную биполярную стимуляцию на межжелудочковую перегородку со стороны правого желудочка. При наличии имплантированного кардиовертера-дефибриллятора – устройство имплантируется к контралатеральной стороны. Стимуляция наносится в абсолютный рефрактерный период и приводит к увеличению силы механического сокращения желудочкового миокарда.

Физиологическая основа действия данной терапии заключается в нормализации обмена кальция в кардиомиоцитах. В норме, через рианодиновые рецепторы активируется высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулуама в кардиомиоцитах, что ведет непосредственно к сокращению клетки. Концентрация кальция внутри клетки является одним из факторов, от которых зависит сила

сокращения. За обратный транспорт кальция отвечает АТФ-зависимый кальциевый насос сакроэндоплазматического ретикулаума 2а. Ключевым белком регуляции этих процессов является фосфоламбан, который в нефосфолирированном состоянии является ингибитором АТФ-зависимого кальциевого насоса сакроэндоплазматического ретикулаума 2а. При фосфолирировании посредством цАМФ-зависимой протеинкиназы фосфоламбан активирует обратный транспорт кальция из цитозоля в СР [9].

Отбор пациентов для имплантации устройства на настоящий момент остается не до конца ясным. В опубликованных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) МСС имплантировали пациентам с СНнФВ ФВЛЖ < 40%, ФК по NYHA II–IV, несмотря на проводимую терапию сердечной недостаточности [15][24][53][83]. Результаты этих исследований показали улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок, тем не менее, указаний на обратное ремоделирование и влияние на прогноз доказать не удалось. Метаанализ этих исследований также не показал уменьшения общей смертности [80].

На фоне скромных результатов больших исследований в рамках улучшения функционального состояния пациентов обращают на себя внимание данные о пациентах с выраженным клиническим улучшением после имплантации систем МСС [17].

Возможно, малая эффективность, показанная в РКИ, обусловлена недостаточным пониманием: кому МСС может помочь. Лучший отбор пациентов мог бы увеличить эффективность терапии, и на настоящий момент актуален поиск группы пациентов, которые могли бы продемонстрировать максимальный ответ на терапию.

В накопленном опыте лечения пациентов с СНнФВ применение различных препаратов терапии ХСН и имплантированных устройств показывало различную эффективность. При анализе исследований, доказавших эффективность бета-блокаторов только карведилол продемонстрировал эффективность в группе ишемиических пациентов [88].

В отношении функциональных параметров при применении сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) более выраженный острый ответ демонстрировала группа ишемиической этиологии [119]. Также есть указания на возможную

разницу в снижении смертности при имплантации сердечных ресинхронизирующих устройств с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) у пациентов с различной этиологией [56]. Гипотеза о потенциально разном ответе на МСС терапию пациентов с различной этиологией требует проверки, однако на настоящий момент информации о различии в эффективности МСС у пациентов с СНнФВ различного генеза остается недостаточно.

Цель исследования

Изучить эффективность модуляции сердечной сократимости у больных с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 40% с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза.

Задачи:

1. Сравнить исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в группах с ишемическим и неишемическим генезом сердечной недостаточности на фоне применения модуляторов сердечной сократимости.

2. Провести сравнительную оценку эффективности модуляции сердечной сократимости в группах с различным генезом сердечной недостаточности по динамике показателей эхокардиографии, теста шестиминутной ходьбы, N-концевого фрагмента натрий-уретического пептида типа В.

3. Оценить возможность применение модуляторов сердечной сократимости у пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости и хронической электрокардиостимуляцией.

4. Провести оценку эхокардиографических параметров пациентов как предикторов эффективности терапии модуляции сердечной сократимости.

5. Провести оценку интраоперационных параметров на электродах как предикторов эффективности терапии модуляции сердечной сократимости.

Научная новизна

Впервые в многоцентровом исследовании на проспективной выборке сравнена динамика клинических и функциональных параметров у пациентов с СНФВ после имплантации Оптимайзера в зависимости от этиологии заболевания. Дана комплексная и сравнительная оценка динамики толерантности к физическим нагрузкам пациентов с различной этиологией в течение года после имплантации модулятора сердечной сократимости. Выявлена достоверная позитивная корреляция между объемом наносимой терапии МСС и улучшения самочувствия пациентов.

Впервые оценена морфология сигнала локальной активации миокарда в месте имплантации электродов, ее влияние на эффективность терапии МСС, успешность нанесения терапии, а также описаны особенности локальной активации у пациентов с широким комплексом QRS и имплантированным СРТ, данные находки имеют принципиальное значение в преодолении невозможности нанесения терапии у пациентов с СРТ. На основании этих данных разработан новый алгоритм настройки Оптимайзера у пациентов с имплантированным СРТ.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные указывают на одинаковую эффективность терапии МСС у пациентов с ишемической и неишемической этиологии в рамках улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок, что влияет на отбор пациентом на имплантацию систем МСС.

Описанные особенности программирования Оптимайзера при наличии фрагментированного сигнала локальной активации выработаны дополнены рекомендации по имплантации устройств, а предложенный алгоритм настройки Оптимайзера делает имплантацию систем МСС возможной даже при наличии выраженной фрагментации сигнала на всем протяжении МЖП.

Методология и методы исследования

Методология основана на принципах доказательной медицины. Исследование проспективное, не рандомизированное, интервенционное. Объект исследования – пациенты с СНнФВ, перенесшие имплантацию системы модуляции сердечной сократимости. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, клинических, инструментальных и лабораторных методов. Основными инструментальными методами исследования являлись трансторакальная эхокардиография, анализ данных внутренней статистики Оптимайзера. Отбор пациентов для имплантации систем модуляции сердечной сократимости осуществлялся согласно критериям протоколов «клинической апробации метода модуляции сердечной сократимости для лечения пациентов сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса» от 2016 года и «Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных форм фибрилляции предсердий» от 2018 года.

Положения, выносимые на защиту

1. На фоне проводимой терапии модуляции сердечной сократимости выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ишемической и неишемической этиологии не должны отличаться

2. При проведении МСС-терапии у пациентов без ишемического поражения миокарда ожидается значительно больший прирост фракции выброса и динамика размеров левых камер сердца, чем у пациентов с ИБС.

3. Пациенты с гемодинамически значимыми регургитациями на атриовентрикулярных клапанах имеют значительно худший прогноз и не должны быть ответчиками на МСС терапию

4. Пациенты с блокадой ножек пучка Гиса и с наличием имплантированных устройств сердца могут иметь сложности при имплантации и настройке систем

МСС с достижением терапевтического объема наносимой терапии и может потребовать модифицированной настройки устройств

Степень достоверности и апробация результатов

В настоящей работе использованы современные и адекватные задачам методы объективного исследования, что позволило получить значимые результаты, обосновать их научную новизну, теоретическую и практическую значимость, представить выводы и практические рекомендации. Степень достоверности результатов обусловлена достаточно большим объемом исследуемой выборки, позволившим получить статистически значимые результаты.

Апробация диссертации состоялась 8 октября 2020 года ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Основные результаты работы представлены в виде докладов на конференциях: Всероссийский съезд специалистов по лечению сердечной недостаточности (Москва, 2021 г.), X Всероссийский съезде аритмологов (Москва, 2023 г.), X форум молодых кардиологов российского общества молодых кардиологов (Кемерово, 2023 г.).

Личное участие заключалось в непосредственном участии в имплантации устройств пациентам, включенным в исследование, проведении трансторакальной эхокардиографии, анализе историй болезни, формировании базы данных, амбулаторном наблюдении пациентом. Автором подготовлены статьи и доклады по материалам диссертационной работы.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 123 источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 25 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 статьи, 1 патент на изобретение и 1 тезис. Все статьи представлены в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) – клинический синдром, характеризующийся недостаточным кровоснабжением организма в результате структурных изменений и/или функциональной недостаточности сердечной деятельности.

Пациенты с СН обращаются к врачу из-за одышки, снижения толерантности к физическим нагрузкам, задержки жидкости, периферических отеков или отека легких.

В настоящий момент синдром СН делится в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): СН с низкой ФВ(СНнФВ) при ФВЛЖ < 40%; СН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) при $40\% < \text{ФВЛЖ} < 50\%$; СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) при ФВ > 50%.

Снижение насосной функции приводит к снижению минутного объема крови за счет недостаточности систолического сокращения. СНсФВ – результат нарушения наполнения сердца кровью без снижения его ударного объема, для описания этой патологии используется термин диастолической сердечной недостаточности. Каждая из этих нозологических единиц выделяются отдельно, поскольку эффективные методы лечения СНнФВ не показали аналогичного эффекта в группах СНпФВ и СНсФВ.

СНнФВ – наиболее изученное заболевание, которое имеет значительный арсенал доказавших улучшение самочувствия и прогноза пациентов методов лечения. Тем менее, несмотря на значительные успехи, СНнФВ остается большой проблемой современной кардиологии.

1.2 Эпидемиология

В настоящий момент сердечная недостаточность является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности среди кардиологических заболеваний. Согласно данным за 2017 год количество пациентов с сердечной недостаточностью превышает 64 миллиона случаев выставления диагноза в год (8,52 на тысячу населения, более половины из них – тяжелая сердечная недостаточность). Прогноз пациентов с СН остается плохим несмотря на достижения в области медикаментозной терапии и оперативного лечения: 17–45% пациентов, госпитализируемых с СН умирают в течение 1 года, а большинство умирают в течение 5 лет [1];[107].

Прогноз хуже у пациентов, требующих лечения в условиях стационара, чем получающих амбулаторную помощь[2][7][100]. Это объясняется тем, что пациенты, требующие госпитализации являются более тяжелыми в рамках подбора терапии.

Количество пациентов с сердечной недостаточностью и экономические потери, связанные с этим диагнозом продолжают стабильно расти последние 28 лет [68]. Эти пациенты являются источником экономического ущерба, исчисляемого до 346 миллиардов долларов США затрат на лечение в год для населения Северной Америки[22], и при анализе данных за 1990–2017 гг. этот ущерб растет. Также обращает на себя внимание увеличение суммарного «бремени болезни», оцениваемого по количеству лет жизни, потерянных по нетрудоспособности. Этот рост составил около 36% за XX век, и есть тенденция к дальнейшей эскалации [68].

1.3 Этиология и патогенез

Причиной СНнФВ в большинстве случаев является ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), гипертоническая болезнь и клапанная патология. Структурные нарушения миокарда ведут к увеличению камер сердца, уменьшению силы каждого сокращения и как следствие минутного объема

крови. Снижение минутного объема приводит к активации компенсаторных процессов: увеличению артериального давления, частоты сердечных сокращений, стимуляции увеличения мышечной массы сердца. Хотя сперва они компенсируют «синдром малого выброса», чем дольше длится недостаточность кровоснабжения, тем больше эти системы приводят к усугублению состояния.

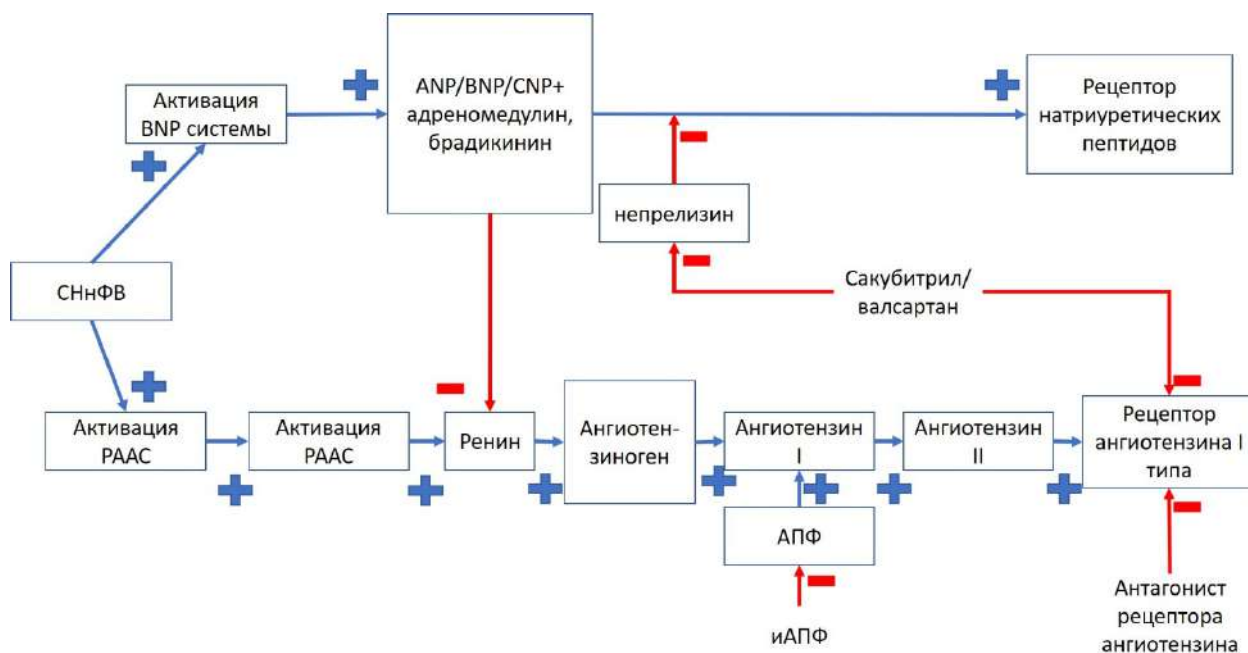
Основными системами, ответственными за снижение перфузии и декомпенсацию недостаточности являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система (СНС) и система натрийуретических пептидов (СНП)[3].

Снижение перфузионного давления в паренхиме почек стимулирует выделение большего количества ренина, что ведет к более активному превращению ангиотензина I (АТІ) из ангиотензиногена. АТІ преобразуется в АТІІ в эндотелии почек и легких. Активация РААС ведет к стимуляции симпатического компонента вегетативной нервной системы, вазоконстрикции артериол и ремоделированию сердца. Выброс альдостерона ведет к задержке ионов натрия и увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК), что увеличивает сердечную преднагрузку.

Активация симпатической нервной системы при сердечной недостаточности происходит через барорецепторы. Стимуляция сердца, в свою очередь, через системы бета-1, 2 и альфа рецепторов[6]. Начальная реакция организма проявляется увеличением частоты сердечных сокращений, в результате повышением минутного объема. В долгосрочной перспективе способность миокарда реагировать на данный вид стимуляции хронически снижается из-за снижения количества бета-адренорецепторов [49]

СНП имеет широкий спектр эффектов на мочевыделительную, сердечно-сосудистую и нервную систему. Она выделяет натрийуретические пептиды в ответ на напряжение стенок предсердий и желудочков, чтобы противодействовать эффектам ангиотензина II в рамках сосудистого тонуса и периферического сопротивления сосудистого русла.

Данные механизмы являются на настоящий момент основными мишенями для медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (Рисунок 1).



Примечание – АПФ – ангиотензин превращающий фермент, иАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента ANP – предсердный натрий-уретический пептид, BNP – натрий-уретический пептид В-типа, CNP – натрий-уретический пептид С-типа

Рисунок 1 – Схема влияния иАПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов неприлизина (перевод) [51]

1.4 Фармакотерапия сердечной недостаточности

1.4.1 Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Исторически первыми препаратами для блокады превращения ангиотензина I в ангиотензин II были иАПФ, первым препаратом этой группы в клинической практике стал каптоприл, а первым иАПФ прошедшим рандомизированное исследование – эналаприл [110]. Пилотное исследование CONSENSUS с популяцией 257 пациентов показало 40% снижение смертности через 6 месяцев в группе эналаприла по сравнению с плацебо. Это положило основу большим рандомизированным исследованиям терапии сердечной недостаточности. По результатам таким исследований как SOLVD и SOLVD2 (эналаприл снизил смертность и частоту госпитализаций у пациентов с СННФВ и асимптомной левожелудочковой дисфункцией), иАПФ как группа препаратов уверенно заняли свое место в терапии

пациентов со сниженной фракцией выброса [48][58]. Ретроспективный анализ исследований, в частности исследования ATLAS, показал и зависимость эффективности от дозировки [104].

1.4.2 Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА)

Несколько позже в практику вошли ***антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА)***. Как и в случае с иАПФ, интерес к препаратам разгорелся с небольшого пилотного исследования ELITE [94], где лозартан показал улучшение прогноза по сравнению с каптоприлом за счет общей смертности (4,8% vs 8,7%).

Успех в ELITE стимулировал появление больших рандомизированных исследованиях показать эффективность АРА как более селективных и легко переносимых, по сравнению с иАПФ, препаратов для лечения СНФВ в исследовании Elite II [96].

Лозартан (при сравнении с периндоприлом в ELITE II) и кандесартан (в сравнении с плацебо в CHARM overall) показали значимое уменьшение смертности и госпитализаций у пациентов со сниженной ФВ.

Следует указать, что сравнение лозартана с периндоприлом у пациентов после инфаркта миокарда в исследовании OPTIMAAL показало тенденцию к улучшению прогноза в группе периндоприла (за счет значимого снижения частоты ВСС).

1.4.3 Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (МРА)

Еще позже для лечения сердечной недостаточности появились МРА. Первым препаратом этой группы стал спиронолактон.

Первое исследование, оценивающее его эффективность показало значительное снижение смертности при добавлении препарата к терапии бета-блокаторами и иАПФ[95].

Появление побочных эффектов в виде болей в груди и гинекомастии у мужчин и нерегулярности менструального цикла у женщин привело к созданию более специфичного препарата, – эплеренона. Он также показал значительное снижение сердечно-сосудистой смертности при назначении в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [122] и значительно меньшее количество побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном.

1.4.4 Антагонисты бета-адренорецепторов

Бета-блокаторы на настоящий момент являются одним из ключевых классов препаратов для лечения СНнФВ. Серия рандомизированных исследований показали положительное влияние их на прогноз в виде уменьшения частоты госпитализаций, внезапных сердечных смертей и ухудшения течения сердечной недостаточности [41][40][38]. Для пациентов с СН со сниженной ФВ одобрены метопролола сукцинат, бисопролол, небивалол и карведилол. Анализ этих работ указывает на вероятную большую эффективность карведилола в плане профилактики внезапной сердечной смерти [99].

В отдельных группах пациентов небивалол доказал улучшение прогноза при сниженной и промежуточной фракции выброса [115].

Бета-блокаторы оказывают положительный прогностический эффект и в случае асимптомной систолической дисфункции левого желудочка развившейся в результате инфаркта миокарда. для профилактики развития явлений недостаточности кровообращения и ВСС [54]. Тем не менее не все препараты этого класса показали статистически значимое влияние на прогноз у пациентов со сниженной ФВ[40].

1.4.5 Ингибиторы неприлизина

Большой интерес в последнее десятилетие стала представлять СНП и разработка препаратов, способных потенцировать ее способность снижать активность

ангиотензина II. Первые попытки воздействия на эту систему шли в направлении разработки препаратов синтетических НУП. Первый такой препарат Незиретид не показал влияния на прогноз, тем не менее значительно снижал одышку [86]. Дальнейшие исследования привели к созданию класса препаратов антагонистов рецепторов ингибиторов непрелизина (АРНИ), их применение приводило к неустойчивому эффекту, в связи с чем препараты очень быстро стали комбинировать с блокаторами РААС. Первый опыт комбинирования иАПФ (эналаприла) с АРНИ не показал эффективности в пилотном исследовании [89], однако в исследовании PARADIGM-HF комбинация ингибитора неприлизина с валсартаном показала значимое снижение первичных конечных точек [90].

1.4.6 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2)

Последним из классов препаратов, показавших в исследованиях улучшение прогноза пациентов с сердечной недостаточностью, на настоящий момент, являются ингибиторы SGLT2, – исходно препараты для лечения сахарного диабета II типа.

Первым указанием на то, что применение терапии SGLT2 будет иметь положительный эффект на прогноз при ХСН стало исследование с использованием канаглифлозина, показавшее значительное снижение риска развития и ухудшения течения сердечной недостаточности у пациентов с СД 2-го типа [108]. Безопасность препарата в рамках сердечно-сосудистых осложнений, ухудшения почечной функции и ампутаций нижних конечностей была доказана чуть позже в программе CANVAS [31]. В дальнейшем был подтвержден положительный эффект у пациентов без сахарного диабета при использовании дапаглифлозина в исследовании DAPA-HF [73] и эмпаглифлозина в EMPEROR-Reduced [91].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние 3 десятилетия, сохраняется большое количество пациентов, которые получая всю рекомендованную терапию СН остаются на уровне II-IV ФК NYHA. Также высокой сохраняется частота повторных госпитализаций и высокая смертность у данных пациентов,

которые тем больше, чем выше функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA.

1.4.7 Имплантируемые устройства у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ): имплантируемые кардиовертеры

Значительной проблемой в лечении пациентов с сердечной недостаточностью является высокий риск внезапной аритмологической или сердечной смерти (ВСС) [57]. На заре исследований имплантируемых устройств для лечения сердечной недостаточности пациенты, выжившие после ВСС, были основной группой для исследования и пациентами выбора для первых имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в исследовании AVID [72].

Подобные исследования подтвердили эффективность терапии ИКД [42];[59].

Важной находкой в исследовании AVID стало то, что основным положительным эффектом ИКД обладали в группе пациентов с ФВ < 35%. Эта цифра была заложена в дизайн исследований первичной профилактики ВСС [29][52][76].

Данные работы показали значительное улучшение прогноза пациентов с ФВ < 35% на оптимальной терапии. Хотя ФВ ЛЖ является основным предиктором смертности у данных пациентов, большее снижение ФВ или более тяжелая степень сердечной недостаточности снижают потенциальную эффективность терапии ИКД из-за большей доли смертей неаритмической природы.

1.4.8 Имплантируемые сердечные ресинхронизирующие устройства

Несмотря на усилия в рамках медикаментозной терапии и кардиореабилитации, у более 50% пациентов с СНнФВ могут сохраняться явления недостаточности кровоснабжения. Среди данной группы около 1/3 имеют расширение желудочкового комплекса на ЭКГ, что ведет к диссинхронии сокращения левого желудочка. Эти пациенты нуждаются в имплантации сердечного ресинхронизирующего

устройства (СРТ). Наибольший эффект от этой терапии получают пациенты с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНППГ). Данная терапия показала значительное улучшение самочувствия и переносимости нагрузок [32]; [48] а затем и положительное влияние на прогноз в виде снижения общей и сердечно-сосудистой смертности [33]. Важной находкой исследования Companion [26] было то, что эффект от СРТ и КВД не противодействуют друг другу и их совместное применение более значимо уменьшают общую и сердечно-сосудистую смертность. К сожалению, данный вид лечения работает только при длительности QRS >130 мс и при попытке имплантации устройств пациентам с узким комплексом QRS на ЭКГ не приводит к положительным результатам [103]. Данная терапия имеет разный уровень эффективности у разных пациентов и около трети пациентов, получивших устройство остаются «неответчиками» [92].

Кроме наличия БЛНППГ предикторов положительного ответа на терапию на настоящий момент не выявлено. Попытки улучшить данную терапию с целью охвата большего количества пациентов имели умеренные успехи: появление квадриполярных левожелудочковых электродов увеличило количество ответчиков на терапию, дав возможность выбирать из большого количества векторов активации левого желудочка, снижая порог стимуляции миокарда и вероятность стимуляции диафрагмального нерва [87].

Альтернативой левожелудочковой стимуляции могут стать изолированная левожелудочковая стимуляция [5] селективная стимуляция проводящей системы сердца, ряд авторов докладывают успешную имплантацию и даже улучшение качества жизни и параметров ЭхоКГ у пациентов, кому устройство было имплантировано при невозможности имплантации стандартной бивентрикулярной системы [87].

1.5 СНнФВ при различной этиологии

Разные этиологии (ишемическая и неишемическая) сердечной недостаточности выделяются на основании наличия/отсутствия известного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Пациенты с СНнФВ разных групп отличаются как в рамках эффективности лечения, так и в рамках прогноза.

Анализируя характеристики пациентов, получающих ИКД в рамках первичной профилактики ВСС ряд регистровых работ показали, что пациенты с СНнФВ ишемической этиологии как правило более пожилые, чаще имеют сопутствующую некардиологическую патологию. Пациенты с ишемической кардиопатией как правило рассматриваются как пациенты с худшим прогнозом, на что указывало большее количество исследований [46][55][75][116]. Тем не менее, тяжесть этих пациентов и прогноз неочевидны. В большом французском исследовании было доказано увеличение смертности при СНнФВ ишемической этиологии не за счет сердечно-сосудистой смертности, а осложнений экстракардиальной патологии [18]. Еще в двух подобных европейских исследованиях убедительной разницы в выживаемости пациентов с СНнФВ различной этиологии выявлено не было. Однако исходные клинические параметры не единственное, чем отличаются эти пациенты.

1.5.1 Эффективность терапии СНнФВ при ишемической и неишемической этиологий

Знаковые исследования медикаментозной терапии не дают однозначного ответа, одинаково ли помогает фармакотерапия СНнФВ пациентам с различной этиологией. В SOLVD наличие ИБС не повлияло на эффективность терапии эналаприлом в сравнении с плацебо [48]. В ATLAS лизиноприл показал отсутствие связи общей смертности от этиологии, как и зависимости этиологии от доз-зависимого эффекта[104]. В V-HeFT исследовавшего эффективность эналаприла имелась тенденция к лучшему прогнозу у пациентов без ишемической природы ХСН, однако значимой разницы не отмечалось [34].

Бета-блокаторы не показали единого эффекта на прогноз пациентов с различной этиологией: метопролола тартрат в MERIT-HF и бисопролол в CIBIS-II показали значимое улучшение прогноза преимущественно за счет пациентов с ИБС, однако эффект не подтвердился для пациентов с неишемической кардиопатией (НИКМ)[38, 112]. Лишь карведилол показал положительный эффект вне зависимости от этиологии в исследовании COPERNICUS[88].

Острый ответ на СРТ терапию наиболее выражен у пациентов с НИКП по сравнению с пациентами с ИБС [71]; [58]. Наличие рубцовых изменений в миокарде являются фактором риска недостаточного обратного ремоделирования, как было показано на пациентах, потребовавших замены однокамерной на бивентрикулярную систему стимуляции при наличии СНнФВ [74]. Тем не менее, анализ исследования CARE-HF показал отсутствие разницы во влиянии терапии на прогноз в зависимости от этиологии, из-за того, что исходный прогноз пациентов с ИБС был хуже [119].

Известно, что наличие функции дефибриллятора в СРТ-устройствах положительно влияет на прогноз за счет профилактики внезапной сердечной смерти. Однако остается много вопросов о возможной разнице в выгоде, которую могут получить пациенты с различной этиологией. Ранние исследования профилактики DEFINITE[52], где применение КВД сравнивалось с ОМТ и SCD-HeFT [21], где эффективность имплантируемого ИКД была доказана в сравнении с назначением амиодарона в дополнение к ОМТ, показали уменьшение количества ВСС, в SCD-HeFT приведшее к значимому уменьшению общей смертности. Данная тенденция не подтвердилась в более позднем исследовании DANISH[56]. Значительно большее количество включенных в исследование пациентов имели II ФК NYHA и получали ОМТ, чем в более ранних работах и больше половины имели имплантированное устройство СРТ. Данное исследование поставило под сомнение текущий отбор пациентов для имплантации приборов с функцией дефибриллятора. Противоположный тезис высказали авторы во главе с В. Doran в анализе исходов в COMPANION[39]. Они показали отсутствие разницы в улучшении прогноза (СРТ-Д vs СРТ-Р) для пациентов с ишемической кардиопатией и выраженное снижение смертности за счет купирования жизнеопасных НРС в группе с СРТ-Д у пациентов с

неишемической этиологией. Такое значимое различие в двух рандомизированных работах может быть объяснено разностью выборок по тяжести заболевания (в COMPANION включены более тяжелые пациенты, с худшими показателями ФВ и соответственно, более высоким риском ВСС) и протоколов лечения, общего количества, и доли внезапных смертей в этих группах (смертность 4% и 50% ВСС в DANISH и 11,2%, из них 70% ВСС в COMPANION). Однако эта разница оставляет много вопросов по отбору пациентов для имплантированных устройств в целом и для СРТ/СРТ-Д в частности.

2/3 пациентов с «узким» комплексом QRS и сохраняющимися явлениями сердечной недостаточности не имеют показаний для СРТ и нуждаются в дополнительной помощи. Данные пациенты являются целью для *модуляции сердечной сократимости (МСС)*.

МСС наносит высокоамплитудную биполярную стимуляцию на межжелудочковую перегородку со стороны правого желудочка. Стимуляция наносится в абсолютный рефрактерный период и приводит к увеличению силы механического сокращения желудочкового миокарда. Система состоит из генератора импульсов, фиксируемого в подключичной области, электродов, которые имплантируются в межжелудочковую перегородку и в ушко правого предсердия, зарядного устройства и программатора для проверки и изменения настроек (Рисунки 2 и 3).



Рисунок 2 – Система модуляции сердечной сократимости

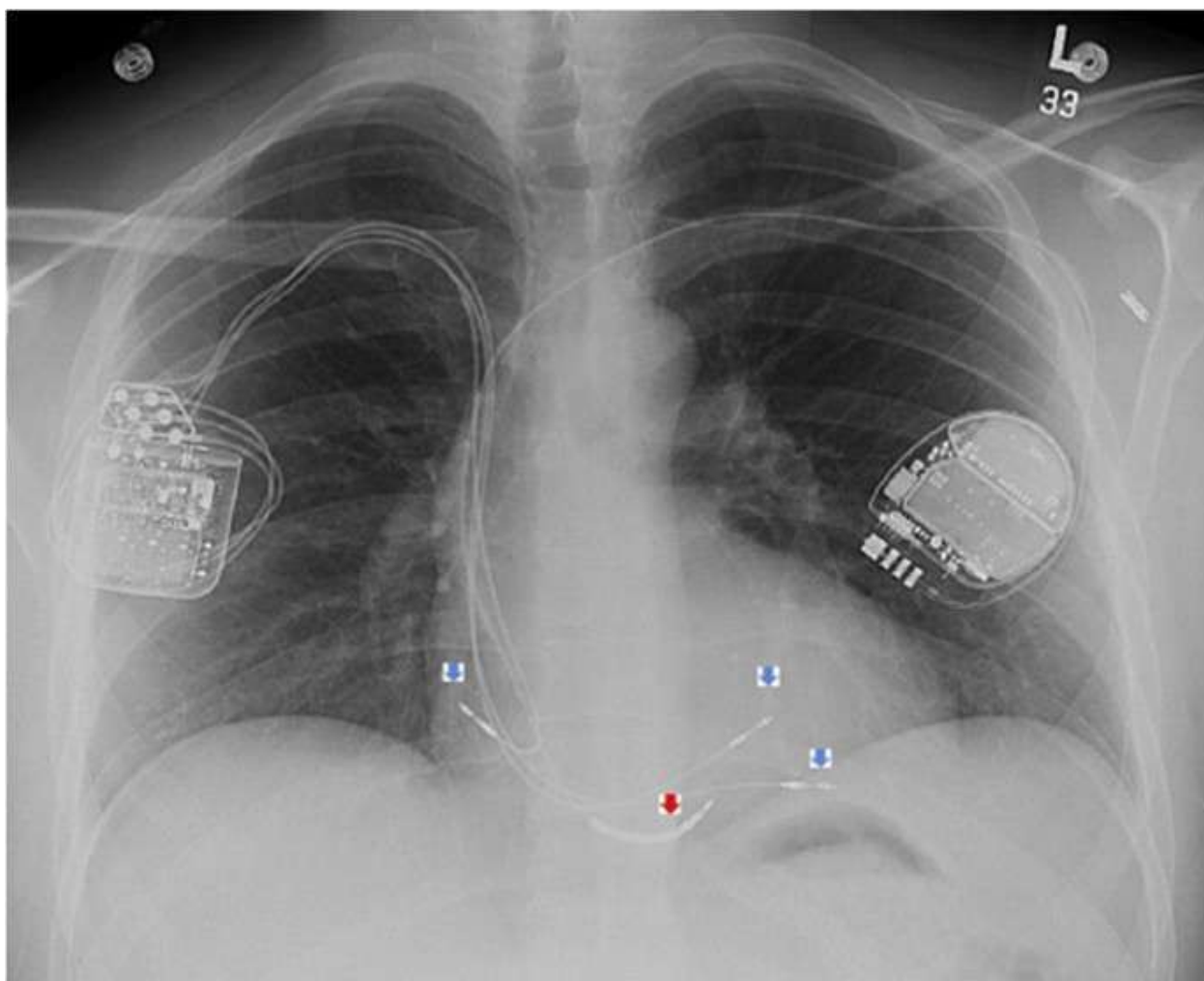


Рисунок 3 – Рентгенография пациента с имплантированными кардиовертером-дефибрилляторов (слева), шокowym электродом (красная стрелка) и модулятором сердечной сократимости (справа) и его электродами (синие стрелки)

Применение двух желудочковых электродов оправдывается большим объемом охватываемого стимуляцией миокарда, тем не менее работы, сравнивающие эффективность двухканальной стимуляции и одноканальной не выявили значимой разницы [102].

Имплантация устройства аналогична трансвенозному электрокардиостимулятору. При наличии имплантированного кардиовертера-дефибриллятора устройство ставится с контра-латеральной стороны.

При имплантации желудочковых электродов в ранних работах оценивался «острый гемодинамический ответ» – скорость увеличения давления в левом желудочке (dP/dt), оцененная при инвазивном измерении центрального давления.

Однако в прошлом корреляции между эффективностью хронического применения CRT и dP/dt , или указаний на такую связь в случае с МСС отсутствовали [27].

Таким образом эта оценка скорее ставила целью убедиться в механическом ответе миокарда в остром периоде, нежели была предиктором успешной терапии. В связи с этими находками, вероятно, в более поздних работах, оценивавших МСС от оценки гемодинамического ответа отказались.

1.5.2 Молекулярные основы модуляции сердечной сократимости (МСС)

Физиологическая основа действия данной терапии заключается в нормализации обмена кальция в кардиомиоцитах (КМЦ).

В норме, через рианодиновые рецепторы активируется высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулула (СР) в КМЦ, что ведет непосредственно к сокращению клетки. Концентрация кальция внутри клетки является одним из факторов, от которых зависит сила сокращения. За обратный транспорт кальция отвечает АТФ-зависимый кальциевый насос саркоэндоплазматического ретикулула 2а (SERCA2). Ключевым белком регуляции этих процессов является фосфоламбан, который в нефосфолирированном состоянии является ингибитором SERCA2. При фосфолирировании посредством цАМФ-зависимой протеинкиназы фосфоламбан активирует обратный транспорт кальция из цитозоля в СР [9].

В экспериментальных работах на собачьих сердцах МСС приводила к нормализации концентрации фосфоламбана [47].

В исследованиях на животных моделях сердец кроликов применение терапии увеличивало экспрессию SERCA2, что в дальнейшем приводило к уменьшению ремоделирования, уменьшению интервала QTc, снижения индуцируемости нарушений ритма, уменьшению разрастания соединительной ткани в миокарде [85].

В исследованиях биопсий, полученных у пациентов с имплантированными МСС и СНнФВ действие модуляции сократимости приводило к увеличению экспрессии белков SERCA2, фосфоламбана и рианодиновых рецепторов 2-го типа, что

указывало на то, что терапия положительно влияла на экспрессию ключевых генов, кодирующих белки, отвечающие за транспорт кальция [11][28].

Дополнительный интерес данная терапия представляет ввиду того, что ее применение не ведет к увеличению потребности в кислороде [27][44].

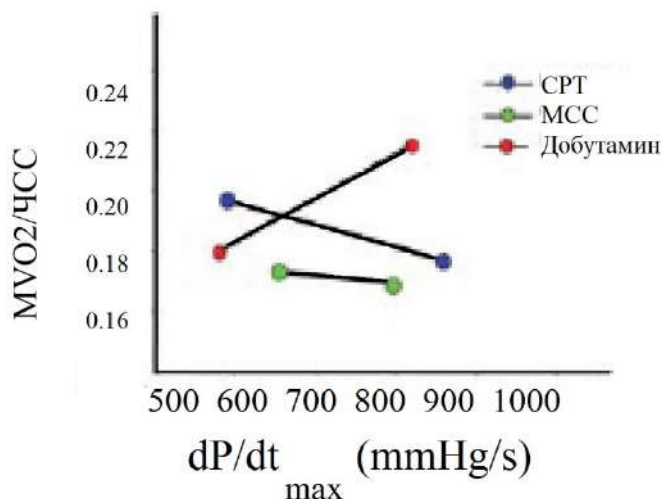


Рисунок 4 – Влияние инфузии добутамина и бивентрикулярной стимуляции у пациентов с широким интервалом QRS в сравнении с аналогичными данными у пациентов в остром периоде включения модуляции сердечной сократимости [27]

Данные находки сделали новый тип лечения целью дальнейших наблюдений, был выполнен ряд работ, оценивающих ее эффективность.

1.5.3 Клинические исследования МСС

FIX-HF3 – первое наблюдательное клиническое исследование, оценивавшее эффективность МСС. 25 пациентов с сердечной недостаточностью III ФК по NYHA получили МСС-генератор. Применение модуляции привело у 19 из 23 пациентов к уменьшению ФК NYHA. Улучшение ФВ ЛЖ, качества жизни и дистанции теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) достигли статистической значимости [109]. Оптимистичные результаты первого исследования побудили к дальнейшему исследованию данной терапии. Более поздние исследования с улучшенными версиями устройств также показали снижение функционального класса и увеличение переносимости

физической нагрузки. В исследование FIX-HF-4 из 178 пациентов, кому выполнена попытка имплантации устройства, 164 пациентам были имплантированы устройства (остальные пациенты не продемонстрировали острого гемодинамического ответа на МСС-стимуляцию). Эти пациенты 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 был прирост в группе с включенным устройством, который уходил при отключении МСС. Обращает на себя внимание, что увеличение ТШХ исходно наблюдалось в обеих группах, но эффект сохранялся только в группе с включенным устройством [24]. Значительным ограничением исследования, на которое указывают авторы – выраженный плацебо-эффект, с которым был связан дизайн исследования, аналогичный исследованию MUSTIC, где переключение с однокамерной на бивентрикулярную стимуляцию выполнялось вслепую, и оценивались результаты обследований и самочувствия пациентов каждые 3 месяца [65]. Также ограничением работы являлось отсутствие оценки выживаемости и количества госпитализаций. Пациенты, потребовавшие госпитализацию в связи с инфекцией ложа устройства, направленные на трансплантацию сердца и умершие до рандомизации в период наблюдения, не вошли в анализ.

В последующих работах от оценки острого гемодинамического ответа отказались. Исследование о необходимости применения этой оценки при имплантации оптимайзера не было опубликовано (FIX-HF-9), однако работа, оценивавшая данную методику при имплантации СРТ, показала отсутствие значимой корреляции острого прироста dP/dt и долгосрочной эффективности СРТ[23].

Самым большим рандомизированным исследованием МСС стало FIX-HF-5, в которое были включены 428 пациентов. В качестве конечных точек оценивалось достижение вентиляционного анаэробного порога (ВАП) и качество жизни. Большой прирост ВАП и улучшение качества жизни отмечался в группе МСС, но статистической значимости изменения не достигли. В проведенном *post hoc* анализе авторы указали, что группа пациентов с ФВ ЛЖ 25–45% достигла значимого

улучшения в первичных и вторичных конечных точках – количестве госпитализаций и смертности [53]. Для подтверждения теории, что МСС эффективна при ФВ ЛЖ

25–45% было выполнено исследование FIX-HF-5C, которое включило в себя 160 пациентов с соответствующей ФВ. Положительное влияние на пиковое потребление кислорода, толерантность к нагрузкам и качество жизни достигли значимой разницы, однако анализ выживаемости и госпитализации не входил в число вторичных конечных точек исследования FIX-HF-5C.

В post hoc анализе было показана сравнимая выживаемость в группе МСС и контроля (98% и 95%) и одинаковое общее число госпитализации. Однако, по комбинированной конечной точке (свобода от сердечно-сосудистой смертности 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 срок наблюдения, тот факт, что анализ не был запланирован, не позволяют утверждать улучшения прогноза на фоне МСС [15]

По результатам исследований серии FIX-HF выполнены метаанализы, подтвердившие значимое влияние на пиковое потребление кислорода, качество жизни и толерантность к нагрузкам, однако значимого снижения частоты госпитализаций и смертности доказано не было [114][81].

Еще одно рандомизированное исследование МСС – Impulse HF при оценке 26 пациентов, повторяя результаты предыдущих работ, указали на улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни, не достигшие статической значимости, вероятнее всего из-за небольшой выборки. Важным отличием этого исследования является попытка оценки влияния МСС на ФВ. Анализ показал отсутствие влияния на фракцию выброса [123].

Определенный интерес представляет анализ выраженности функционального улучшения на фоне МСС в сравнение с другими методами лечения СНнФВ. Так два двойных слепых исследования показали меньший (Рисунок 5) прирост пика Vo_2 чем

в ослепленных исследованиях с СРТ и бета-блокаторами. Более того прирост пика V02 был меньшим в открытых исследованиях с МСС, чем в ослепленных с СРТ.



Примечание – * – неослепленные исследования, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ■ ослепленные исследования, ■ открытые исследования,

RethinQ - исследование, показавшее неэффективность СРТ у пациентов с узким QRS

Рисунок 5 – Влияние на пиковое потребление кислорода в рандомизированных исследованиях модуляции сердечной сократимости и других терапий для лечения СНнФВ. Исследования FIX-HF-5 pilot[83], FIX-HF-4[24], FIX-HF5 [53], FIX-HF-5C [15], PATH-CHF[20], MUSTIC[65], MIRACLE[13], RethinQ[120], CIBIS II[38]

Безусловно, подобные сравнения не идеальны, так как СРТ и МСС используется у разных пациентов, но следует также отметить, что в ослепленных исследованиях с МСС не было отмечено улучшения функционального класса по NYHA. Кроме того, по данным пилотного ослепленного исследования отмечалось умеренное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы как в группе МСС, так и контроля, а в FIX-HF 4 отмечалась большая дистанция ходьбы в группе МСС во второй фазе исследования ($19,6 \pm 9,1$ метров) (Рисунок 6), но в последующем открытом исследовании FIX-HF5 не было отмечено увеличения дистанции 6-минутного теста ходьбы.



Примечание – ■ ослепленные исследования, ■ открытые исследования, *-не ослеплённые исследования, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, ** – расчетная разница между группами лечения и контроля, RethinQ – исследование, показавшее неэффективность CPT у пациентов с узким QRS

Рисунок 6 – Влияние на дистанцию шестиминутной ходьбы в рандомизированных исследованиях модуляции сердечной сократимости и других терапий для лечения СНнФВ. Исследования FIX-HF-5 pilot[83], FIX-HF5[53] (динамика ТШХ статистически незначима), FIX-HF-5C[15], PATH-CHF[20], MIRACLE[13], MUSTIC[66], RethinQ[120]

Безусловно интересным представляется анализ исследования FIX-HF5C, где был показан как прирост пика V_{O2} , так и увеличение дистанции 6 минутного теста ходьбы 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.

Таблица 1 – Рандомизированные исследования по применению МСС

<i>Исследование, автор, год публикации</i>	<i>Количество пациентов. Критерии включения (ФВ ЛЖ и ФК по NYHA)</i>	<i>Влияние на первичные конечные точки</i>	<i>Динамика качества жизни</i>	<i>Влияние на ФВ ЛЖ по сравнению с исходной/контрольной группой</i>	<i>Влияние на прогноз исходя из анамнестических данных / группы контроля / предсказанной смертности по шкалам MAGGIC/SHFM</i>
1	2	3	4	5	6
Рандомизированные контролируемые исследования					
Neelagaru [83] – пилотное исследование рандомизированное слепое перед для FIX-HF-5 2006	49 пациентов. ФВ ЛЖ < 35%. NYHA III-IV	Не заявлена так как это было пилотным исследованием. Первичной точкой безопасности была госпитализация по всем причинам	Одинаковое уменьшение ФК NYHA и увеличение качества жизни в группах МСС и контроля. ТШХ в 6 мес.: ↑ 13,4 м в группе МСС (не стат. значимо). Пик V02: ↑ 0.2 мл/кг/мин в группе МСС (не стат. значимо)	↑ 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. Количество госпитализаций, связанных с ХСН: свобода от госпитализаций 62% в контрольной группе, 84% в группе МСС (p = 0,17)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Borggreffe[24] FIX-HF-4 рандомизированное слепое исследование 1:1 ОМТ vs МСС 2008	164 пациента. ФВ ЛЖ < 36%. NYHA ≥ II	Пик V02: ↑ 0,52±1,39. O2 мл/кг/мин (P = 0,032). Качество жизни по MLWHFQ ↓ 2,93±8,01 (P = 0,030)	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 (цифры в статистике 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 ON, 20 в группе МСС OFF (p = 0,31)
Kadish [53] FIX-HF-5 проспективное рандомизированное исследование МСС vs ОМТ 2011	428 пациентов. ФВ ЛЖ < 36%. NYHA III-IV	Не было разницы по уровню анаэробного порога между группами (первичная конечная точка)	Пик V02: ↑ 0,65 мл/кг/мин в группе МСС в сравнение 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.: ↑ 10м (не стат. значимо)	Значимой динамики между группами не получено (цифры в статистике 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)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Abraham [15]. FIX-HF-5C про- спективное ран- домизированное исследование, 2018	160 пациентов. $25\% \leq \text{ФВ} \leq 45$ % NYHA III-IV.	Пик V02 $\uparrow 0,84$ мл/кг/м ин ($p < 0,001$)	Качество жизни по опроснику MLWHFQ $\downarrow 11,7$ пунктов в группе MCC, $p < 0,001$. ФК по NYHA \downarrow в группе MCC, $p < 0,001$. ТШХ (control $\uparrow 9,3$ (87,4) vs MCC $\uparrow 43,0$ (80,7), $p = 0,009$ – раз- ница 33,7 м	Не оценива- лась	Смертность 2% в группе MCC, 5% в группе контроля ($p = \text{NS}$). Общее ко- личество нежела- тельных событий – в обеих группах 78%. Комбинированная точка (сердечно-со- судистая смерт- ность + госпитали- зации, связанные с ХСН) – 2,9% в группе MCC, 10,8% в группе контроля, $p = 0,048$ при расчете с помо- щью формулы Гринвуда, $p = 0,07$ в стандартном log- rank тесте

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
D. Jagielski [50] IMPULSE HF рандомизирован- ное проспектив- ное исследова- ние, 2019	26 пациентов, 25% ≤ ФВ ≤ 45% NYHA II-III	Пик V02 MCC 14,7±2,2→ 15,1±1,8 (p = 0,49) Control 14,2±3,0 → 13,1±3,6 (p = 0,16)	Качества жизни по опроснику MLWHFQ (control ↓ 3 (±19) vs MCC ↓ 12 (±25) пунктов, p = 0,001, ФК NYHA (control 2,2±0,4 → 2,3±0,6 (p = 0,73) vs MCC 2,5±0,5 → 2,3±0,4 (p = 0,02)	MCC 34,5±6,2 → 34,4±6,9 (p = 0,91). Контроль 34,3±7,0 → 34,4±6,2 (p = 0,8)	За время наблю- дения нет смертей в обеих группах, Общее количество нежелательных со- бытий – различия не заявлено
Метанализы рандомизированных исследований					
Giallarauria [43] метанализ пяти рандомизирован- ных исследова- ний 2020	801 пациент	Пиковое по- требление кис- лорода значи- тельно увели- чивается в группе MCC (+0,65* 95%-й CI 0,21–1,08 мл/кг/мин p < 0,004)*	ТШХ ↑17,97 95% CI 5,48–30,46 метров, p = 0,005. Качество жизни MLWHFQ ↓7,85 95%-й CL 10,76–4,94, p < 0,0001	Не оценива- лась	Не оценивалась
Nadeem[80] мета- нализ доступных контролируемых исследований 2020, 930 пациен- тов	930 пациентов	Не оценива- лась	Не оценивалась	Не оценива- лась	Смертность в группе MCC 2,1% vs 3,6% в группе контроля (p = 0,23)

Наблюдательные исследования и ретроспективные анализы

Ряд нерандомизированных наблюдательных исследований в целом повторяют находки описанных выше работ [79]: МСС улучшает переносимость физических нагрузок, качество жизни, потребление кислорода на нагрузке. В данных наблюдениях выживаемость пациентов сравнивалась с предсказанной по известным моделям ХСН – Сиетловской (SHFM) моделью [64][77][105][55] и шкалой MAGGIC [97][60].

Первым большим регистровым исследованием является регистр ССМ-REG [19]. В котором оценивалось применение МСС в реальной практике на 140 пациентах в течение 3 лет. Особенностью исследования стало исходное разделение пациентов по ФВ ЛЖ – 25-34% (REG25-34) и 35-45% (REG35-45). Влияние на прогноз оценивалось при сравнении с предсказанной по последней Сиетлской модели сердечной недостаточности (SHFM) [64]. Хотя общая смертность была выше, чем предсказанная по шкале, группа REG35–45 показало значимое улучшение выживаемости по сравнению ожидаемой. В исследовании так же достигла значимой разницы положительная динамика качества жизни, толерантности к нагрузкам и ФВ ЛЖ (по данным известных данных для 51 пациента).

Отсутствие улучшения прогноза МСС показано в исследовании 54 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [105]. Сравнение выживаемости этих пациентов с предсказанной по SHFM не показало улучшения прогноза несмотря на более успешное назначение иАПФ/АРА и бета-блокаторов.

С другой стороны, двухцентровое исследование Klorre и соавторов [55] на 68 пациентах, показало значимое снижение смертности при сравнении с ожидаемой, рассчитанной по SHFM. Пациенты в данном исследовании имели значительно менее выраженные явления сердечной недостаточности, меньшее число случаев сахарного диабета и тяжелой почечной недостаточности, чем группа из исследования Schau и соавт., более молодой возраст и меньшую частоту наличия коморбидных заболеваний (ФП, ХОБЛ), чем пациенты из исследования Anker и соавт., чем можно объяснить разницу в полученных ими результатах.

Сложность интерпретации сравнения смертности с предсказываемой по шкалам состоит в разности популяций (по этиологии, тяжести заболевания и методам лечения, которые были применены к ним). Исследование MAGGIC[97] более чем на 75% основывается на наблюдении пациентов из больших исследований ХСН – исследования DIAMOND [45], DIG[37], CHARМ [101], ECHOS[113], и регистры IN-CHF[111] и HOLA19 [111], опубликованных в 2003–2008 годах. Значительная часть популяции, участвовавшая в анализе была набрана до 1998 года (Рисунок 7) и до широкого внедрения в клиническую практику АРА, МРА, имплантируемых КВД и СРТ (Рисунок 8). В то же время в исследования МСС включались пациенты, получавшие ОМТ и кому в большинстве КВД были имплантированы до имплантации оптимайзера или в процессе наблюдения. Таким образом, сложно разграничить влияние на прогноз разных применяемых методов лечения.

Последняя модификация SHFM[64] основана на популяции, включившей в себя пациентов с КВД. Пациенты, наблюдавшиеся в большинстве работ, в которых выживаемость сравнивается с прогнозируемой, по данной модели соответствуют по возрасту, тяжести состояния и профилю медикаментозной терапии данной популяции.

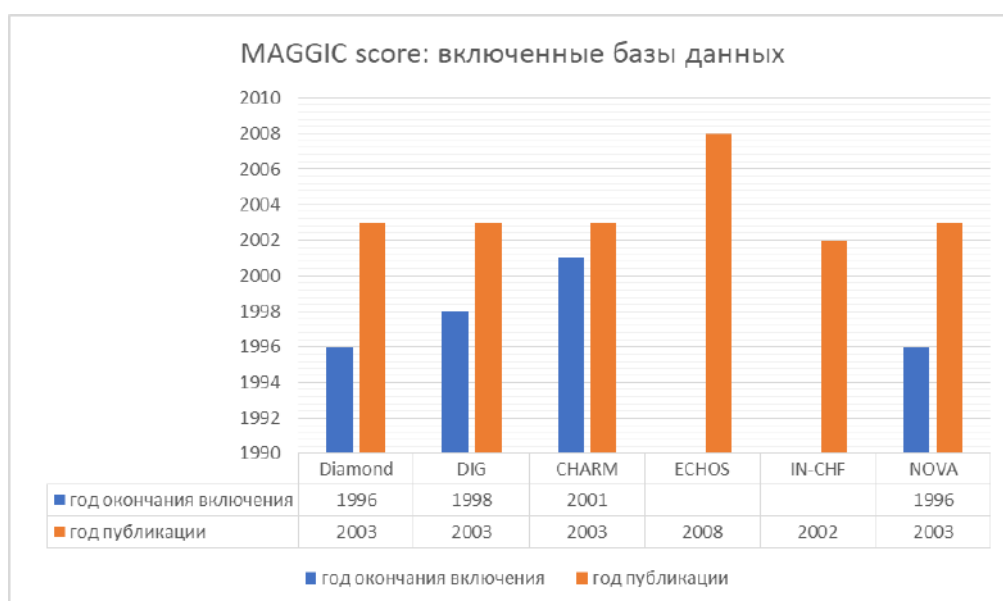


Рисунок 7 – Годы окончания включения пациентов и даты первых публикаций баз данных пациентов с сердечной недостаточностью DIAMOND[45], DIG [37], CHARМ[101], ECHOS[113], и регистры IN-CHF [111] и HOLA19[111]

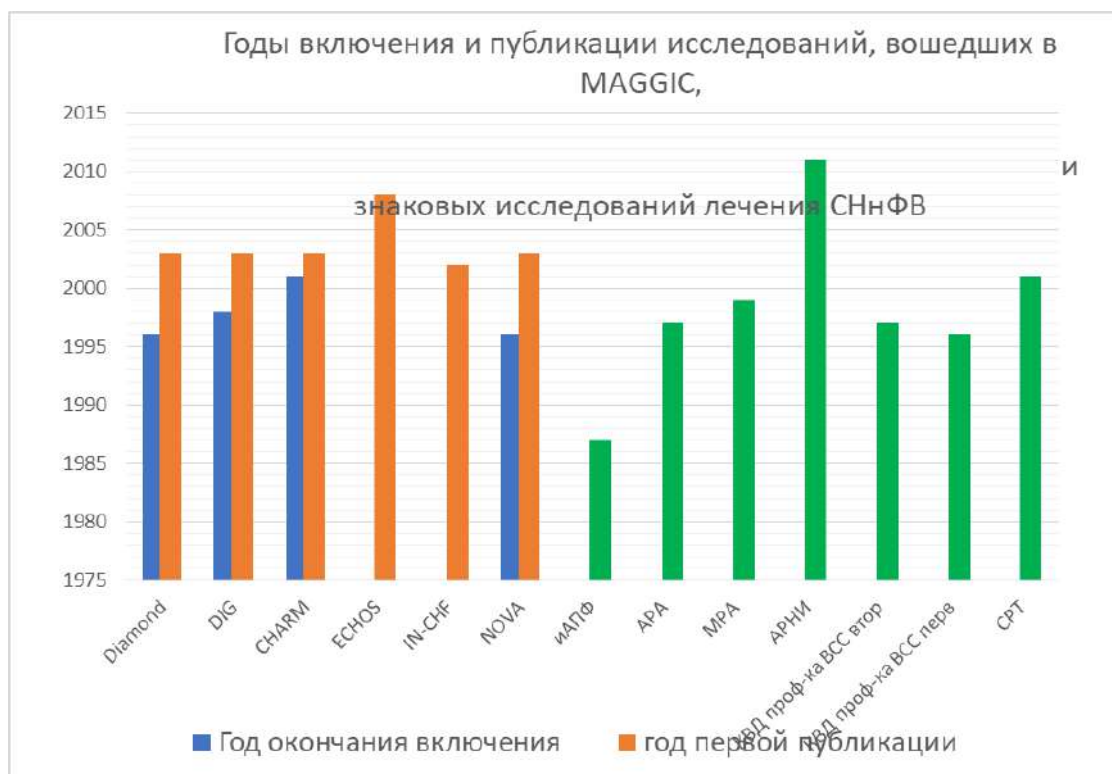


Рисунок 8 – Годы окончания включения пациентов и даты первых публикаций баз данных пациентов с сердечной недостаточностью DIAMOND[45], DIG[37], CHARM [93], ECHOS[113], регистры IN-CHF[111] и HOLA19[111], публикации первых знаковых исследований терапии СНнФВ: CONSENSUS[110], ELITE [94], «Влияние спиронолактона на заболеваемость и смертность пациентов с тяжелой СН» [95], PARADIGM-HF[90], AVID [72], MUSTT [29], «Влияние многополюсной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и внутрижелудочковыми нарушениями проведения» [32]

Сложность применения этой модели в наличии в ней мочевой кислоты, показателя, рутинно не оцениваемого у пациентов с СНнФВ, с чем может быть связано ограниченное применение SHFM в оценке ожидаемой продолжительности жизни.

Единственным нерандомизированным исследованием с контрольной группой является работа M. Lui [69]: 41 пациент с МСС сравнивался с группой пациентов из текущей клинической практики сопоставимой по клиническим параметрам, возрасту, тяжести состояния и получаемой терапии – дизайн «случай-контроль». Сравнение двух групп показало значимое улучшение прогноза: смертность – 41%

в группе МСС, 71% – в группе контроля. Однако данное улучшение не наблюдалось в группе пациентов с ФВ < 25%. Недостаточное применение КВД в этом исследовании (2 пациента в группе МСС) является ограничением, поскольку высокий риск ВСС у пациентов с более низкой ФВ мог повлиять на смертность.

Отмечавшийся в исследованиях больший ответ у пациентов с лучшим ФК NYHA и большей фракцией выброса повторяет существующий тренд к лучшему ответу на терапию имплантируемыми устройствами. Так, в метаанализе рандомизированных исследований СРТ [117] группа авторов сравнивает эффективность терапии у пациентов с I-II классом и III-IV классом NYHA. И хотя эффективность доказана для обеих групп, авторы обращают внимание на более явную эффективность в группе с более высоким ФК (I-II).

1.5.4 Применение МСС у пациентов с СНнФВ с ФП

Описанные выше исследования проводились преимущественно на пациентах с устойчивым синусовым ритмом.

Наличие фибрилляции предсердий снижало эффективность терапии ввиду необходимости синхронизации предсердных и желудочковых событий при использовании системы с предсердным электродом.

Новая генерация устройств – Оптимайзер Смарт показала себя как аналогичный по эффективности и более выгодный по безопасности вариант [118].

Появление фибрилляции предсердий у пациента с сердечной недостаточностью является маркером худшего прогноза заболевания. Нехватка возможностей в лечении этой группы пациентов ощущается еще более остро, поскольку эти пациенты чаще декомпрессируются и ожидаемая их продолжительность жизни еще меньше.

Самым большим исследованием, сравнивающим длительное течение СНнФВ и имплантированной системой МСС стала работа Kuschyk J. и соавт. [63], где оценивались толерантность к нагрузкам, ФВ ЛЖ и смертность по сравнению с прогнозируемой по шкале MAGGIC.

Кроме объема выборки, особенностью этой работы является применение только последней модели Оптимайзера, не зависящей от наличия синусового ритма. Терапия показала эффективность в лечении СНнФВ в увеличении толерантности к нагрузкам, уменьшении симптомов, уменьшении частоты госпитализаций из-за ХСН по сравнению с годом, предшествовавшим имплантации. Хотя дизайн исследования предполагал систематические визиты, оценка влияния модуляции сократимости на ФВ ЛЖ затруднена, поскольку, исследования выполнялись в рамках оказываемого лечения, а не на каждом визите как оценка MLHFQ или NYHA. При сравнении прогнозируемой выживаемости по сравнению с предсказанной шкалой MAGGIC отмечалась меньшая летальность у пациентов с ФВ > 25%.

1.5.5 Применение МСС у пациентов с широким комплексом QRS

МСС показала себя не только для лечения пациентов с низкой ФВ и узким комплексом QRS. Известны попытки применения терапии у пациентов с широким QRS, у кого ОМТ и имплантированный СРТ не давали желаемого эффекта.

Первый подобный опыт продемонстрирован группой авторов во главе Nagele Н. и соавт. 16 пациентам был имплантирован Optimizer III. Хотя частота послеоперационных осложнений и сердечно-сосудистых госпитализаций и смертности в представленном опыте была высока, она не отличалась от частоты госпитализаций до имплантации устройства и ожидаемой у данных пациентов. Негативного опыта в рамках взаимодействия СРТ и МСС не отмечалось.

Кроме того, в данной работе пациенты имели увеличение ФВ ЛЖ после имплантации устройства с $28,1 \pm 7$ до $31,1 \pm 11$, на основании чего авторы делают вывод, что данная терапия может рассматриваться как дополнительный метод лечения у пациентов с недостаточным ответом на ОМТ и СРТ [82].

Kuschyk и соавт. в исследовании 17 пациентов указывают на клиническую эффективность применения устройства для улучшения качества жизни и толерантности к нагрузкам у пациентов с широким комплексом QRS на ОМТ и СРТ с недостаточным эффектом [62]. В этой работе положительным эффектом называется

улучшение переносимости нагрузок, но не динамика показателей ЭхоКГ или прогностическая эффективность.

1.5.6 Разница эффективности МСС у пациентов с различной этиологией СНнФВ

В небольших наблюдательных работах, оценивавших влияние эффективности модуляции сократимости в зависимости от этиологии достоверной разницы не отмечалось, однако это были небольшие по размеру выборки – 40 человек [10], 55 пациентов [1].

Одна работа сравнивала эффективность терапии в зависимости от этиологии в одноцентровом исследовании. Хотя эффективность в увеличении фракции выброса отмечалась более выражено в группе неишемической кардиопатии (ИБС: $24 \pm 1\% \rightarrow 32 \pm 2\%$; НИБС: $22 \pm 1\% \rightarrow 38 \pm 2\%$), эффект на смертность оказался противоречивым ($37,2\%$ ИБС vs 44% не ИБС), указав на положительный прогностический эффект в группе ишемической этиологии СНнФВ по сравнению с прогнозируемым [42].

В субанализе исследования FUX-HF-5 [14] при попытке выявления предикторов эффективности МСС сравнение пациентов с ишемической и неишемической этиологией сердечной недостаточности данная динамика не прослеживалась. Ограничением данной работы является недостаточный эффект от терапии в целом.

1.5.7 Резюме

В большинстве рандомизированных исследований оценка ФВ ЛЖ не является первичной конечной точкой, в части из них она не описывается вовсе. В значительной части наблюдательных и ретроспективных исследований динамика ФВ ЛЖ не оценивается или оценивается только для части пациентов (Таблица 2). Большая часть имеющихся публикаций сравнивают выживаемость с ожидаемой по существующим предиктивным моделям.

Таблица 2 – Нерандомизированные исследования модуляции сердечной сократимости

<i>Исследование, автор, вы- борка</i>	<i>Влияние на ФВ ЛЖ по сравне- нию с исход- ной</i>	<i>Влияние на ФВ ЛЖ по сравнению с контроль- ной группой</i>	<i>Влияние на прогноз ис- ходя из анамнестических данных/предсказанной смертности по шкалам MAGGIC/SHFM</i>	<i>Влияние на прогноз по сравнению с кон- трольной группой</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Нерандомизированные контролируемые исследования				
Liu M. [69]наблюдательное исследование «случай – контроль», 2016, 82 пациента	Не оценивалась			Смертность 39% в группе МСС, 71% в группе контроля (p = 0,001). Количество госпитализаций, связанных с ХСН 41% в группе МСС и 49% в группе контроля (p = 0,11)
Наблюдательные исследования без контрольных групп/ретроспективный анализ				
Stix G[109]. FIX-HF-3 , 2004, экспериментальное исследование, 25 пациентов	22±7% → 28±8% (p = 0,001)			Не оценивалась
Nagele H[82] наблюдательное исследование МСС у нереспондеров СРТ, 2008 г., 16 пациентов	28,1±7 → 31,1±11 (p < 0,01)			Не оценивалась
Cheuk-Man Yu[121] наблюдательное исследование МСС, оценка ЭхоКГ параметров, 2009, 30 пациентов	↑4,8±3,6 (p < 0,001)			Не оценивалась
T. Schau [105], наблюдательное исследование, 2010, 54 пациента	Не оценивалась		Годовая смертность составила 18,4%, что совпало с прогнозируемой по SHFM[78]	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Röger [116],наблюдательное исследование, 2014, 70 пациентов	Не оценивалась		Не оценивалась	
Kuschyk[60] ретроспективный анализ одноцентровое исследование наблюдение, 2,8 лет, 2015, 81 пациента	23,1±7,9 → 29,4±8,6% (p < 0,05)		Смертность 5,2% и 29,5% в первый и третий год соответственно, при прогнозируемых 18,4% и 40% по шкале MAGIC (Pocock et al., 2013) (p = 0,022)	
Kloppe[55], ретроспективный анализ выживаемости, 2016, 68 пациентов	Не оценивалась		Смертность составила 0%, 3,5% и 14,2% на 1-й, 2-й и 5-й год при прогнозируемой по SHFM (Levy et al., 2006)[77] 6,1%, 11,8% и 27,7% (p = 0,007)	
Muller[79] проспективное наблюдательное исследование, 2017, 143 пациента	Увеличение на 6-й, 12-й, 18-й и 24-й месяцы на 2,5%, 2,9%, 5,0%, 4,9% (p < 0,003)		Не оценивалась	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Anker [19], наблюдательное регистровое исследование, 2019, 140 пациентов	32,8±4,9 → 35,8±8,2 (p = 0,003)		Смертность 8,4%, 13,8% и 17,2% на 1, 2 и 3 год соответственно, при прогнозируемой по SHFM (Levy et al., 2006)[77], 8,7%, 16,5%, 23,3% соответственно (p = 0,16)	
Kuschyk[61] наблюдательное исследование ОМТ + СРТ неответчики, 2019, 17 пациентов	↑ 2,9%±5,8 (p = 0,08)		Не оценивалась	
Wiegn [118] (Wiegn et al., 2020) FIX-HF-5C2 проспективное одноцентровое исследование, 2020, 60 пациентов	Не оценивалась		При сравнении с группой из FIX-HF-5C значимой динамики не отмечалось. Статистическая значимость не заявлена	
Tschöpe [114], ретроспективный анализ пациентов из баз FIX-HF-5, FIX-HF5C и FIX-HF-5C2 с ФВ > 45%, 2020, 37 пациентов группа МСС и 16 пациентов – контроль	Не оценивалась			Сердечно-сосудистая смертность 2,8% в группе МСС и 0% в группе контроля (p = 0,51). Сердечно-сосудистая смертность и госпитализации, связанные с ХСН 8,3% в группе МСС и 6,2% в группе контроля (p = 0,79)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Ускач [10] наблюдательное многоцентровое исследование 2020, 40 пациентов	30% [26,5; 37] → 38% [30,5; 40] (p = 0,0006)		Не оценивалась	
Fastner [42], наблюдательное исследование сравнения терапии у ИБС и НИБС, 2020, 103 пациента	ИБС: 24±1% → 32±2%. НИБС: 22±1% → 38±2% (P < 0,001)		ИБС: Смертность 7,4% и 40,5% по сравнению с предсказанной MAGGIC (Pocock et al., 2013) 21,2 и 44% на 1-й и 3-й год соответственно. НИБС: Смертность 17,1% и 35,5% по сравнению с предсказанной MAGGIC (Pocock et al., 2013) 16 и 37,2% на 1-й и 3-й год соответственно. P = 0,018 для сравнения смертности в 1-й год при ИБС по сравнению с MAGGIC (Pocock et al., 2013) . Не было стат значимой разницы между реальной и предсказанной смертностью для НИБС и ИБС в 3 года	
Вандер[1]наблюдение исследование, 2020, 55 пациентов	Не оценивалась		1- и 2-годовая предсказанная выживаемость по SHFM (Levy et al., 2006)[77]. 97,7±1,2% и 93,8±11,9%. Реальная выживаемость – 94,5% и 80%, статистическая значимость не заявлена	
Kuschyk[63], ретроспективный анализ, 2021, 503 пациента	↑ 5,6±8,4% (p < 0,001)		Уменьшение смертности при сравнении с предсказанной по шкале MAGGIC (Pocock et al., 2013) (p = 0,024)	

На настоящий момент, имеющиеся данные характеризуют МСС как метод лечения СНнФВ с узким комплексом QRS, для улучшения самочувствия и увеличения толерантности к нагрузкам. Наибольший эффект от терапии предполагается в группе пациентов с II-III ФК и $25\% < \text{ФВ ЛЖ} < 45\%$. Остальные клинические параметры или данные инструментального обследования не оказались воспроизводимым предиктором эффективности терапии. Имплантация устройств пациентам с недостаточным эффектом от СРТ не несет отрицательного эффекта или конфликта с СРТ-системами и может применяться для улучшения функционального состояния пациентов.

Указание на влияние на выживаемость пациентов и тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка являются многообещающими, учитывая значимую потребность в новых методах лечения сердечной недостаточности. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения влияния терапии МСС на ФВ ЛЖ и прогноз, а также выявление групп, которые могут получить наибольший эффект от терапии.

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Данное наблюдательное, нерандомизированное многоцентровое исследование проводилось на базе ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины» и ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Скрининг для имплантации устройств происходил среди пациентов, обратившихся в клиники НМИЦ ТПМ и Кардиологии на амбулаторный прием или госпитализированным в плановом порядке в связи с сердечной недостаточностью или запланированных для имплантации, удовлетворявшие критерии включения и невключения были включены в исследование. Способ формирования – случайная выборка.

2.2 Критерии включения и невключения:

Критерии включения:

- возраст > 18 лет;
- пациенты с хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК (NYHA);
- ФВ ЛЖ < 40% на момент имплантации оптимайзера;
- оптимальная терапия хронической сердечной недостаточности в соответствии с текущими рекомендациями в течение 3 месяцев;
- стабильное состояние пациента в течение 3 месяцев перед имплантацией (отсутствие сердечно-сосудистых событий: декомпенсаций ХСН, ОИМ, чрескожных коронарных вмешательств);
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- пациенты в активном листе на трансплантацию сердца либо пациенты после трансплантации сердца;
- обратимые причины ХСН (заболевания щитовидной железы, алкогольная интоксикация, недавнее хирургическое вмешательство или травма);

- декомпенсация сердечной недостаточности;
- острый миокардит;
- гипертрофическая кардиопатия;
- затруднение сосудистого доступа;
- беременность;
- отказ от участия в исследовании.

Включенные пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия ишемической этиологии сердечной недостаточности. Деление пациентов на группы происходило в зависимости от анамнестических/инструментальных данных: выполненных инвазивной коронароангиографии и/или магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием миокарда.

Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев, с графиком визитов 2, 6 и 12 месяцев. Во время визитов выполнялись оценка общего статуса пациента, проверка работы приборов (optimizer и если присутствует – КВД/СРТ-Д), на 6-м и 12-м месяцах наблюдения – анализы крови и эхокардиография.



Рисунок 9 – Дизайн клинического исследования

Данная работа состояла из 3 этапов:

1-й этап – скрининговый: медицинские карты пациентов, наблюдающихся в амбулаторном порядке в клинических центрах НМИЦ ТПМ и НМИЦ Кардиологии, или проходивших стационарное лечение в стационарах с декомпенсацией сердечной недостаточности анализировались для отбора для имплантации устройств МСС в соответствии с критериями включения и исключения.

2-й этап – стационарный: для имплантации устройств МСС, перед имплантацией всем пациентам выполнялись тест с шестиминутной ходьбой, эхокардиография, анализ крови на NTproBNP, которые преследовали задачу оценки исходного функционального состояния пациентов.

3-й этап – амбулаторный: визиты на 2-м, 6-м и 12-м месяцах для оценки работы МСС. На 6-м и 12-м месяцах выполнялись проба ТШХ, ЭхоКГ, анализы крови на NTproBNP. Далее оценивалась динамика функциональных показателей на фоне проводимой терапии.

2.3 Клинико-демографические данные пациентов.

В исследование включены 91 пациент (74 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 26 до 81 лет (медиана 61 год), кому были имплантированы модуляторы сердечной сократимости (Optimizer IV или Optimizer SMART).

Все пациенты имели клинические проявления недостаточности кровообращения несмотря на проводимую терапию сердечной недостаточности. Почти все (98%) имели одышку при физической активности, треть пациентов имели периферические отеки разной степени выраженности. По выраженности явлений недостаточности – 40 пациентов – II ФК по NYHA, 45 пациентов – III ФК и 6 – IV ФК.

Длительность течения ХСН до имплантации устройства составляла от 4 до 192 месяцев, медиана 36 месяцев. Основными причинами ХСН были ишемическая болезнь сердца и дилатационная кардиомиопатия(ДКМП) – 85%. Среди менее

частых причин были декомпенсированное гипертоническое сердце, клапанная патология, некомпактная кардиопатия, саркоидоз сердца и перенесенный миокардит (Таблица 3).

Таблица 3 – Этиология ХСН

Этиология ХСН	Количество пациентов
ИБС	43
ДКМП	34
ГБ	6
Клапанная	4
Некомпактная	2
Саркоидоз	1
Миокардит	1

В соответствии с протоколом исследования пациенты были разделены на группы ишемической и неишемической этиологии. Ишемическая этиология определялась по данным выполненных ранее инвазивной коронароангиографии и/или магнитно-резонансной томографии с контрастированием миокарда гадолинием. При наличии атеросклеротического поражения коронарных артерий пациенты попадали в группу ишемической этиологии. В случае отсутствия данных за коронарный атеросклероз и/или наличия картины ДКМП по данным МРТ сердца с контрастированием пациенты попадали в группу неишемической этиологии.

Большая часть отобранных пациентов были мужчины (81,3%). Медиана возраста составила 61 год. Группа с ИБС была представлена более пожилыми пациентами с большим количеством коморбидных заболеваний: большее количество пациентов имели сопутствующие нарушения углеводного обмена, гипертоническую болезнь.

Кроме того, в данной группе было большее количество пациентов с имплантированным кардиовертером дефибриллятором, в том числе по причине вторичной профилактики ВСС. В группе неишемической этиологии значительно больше пациентов имели фибрилляцию предсердий.

Анамнестически, в группе ишемической этиологии количество госпитализаций за год, предшествовавший имплантации, было значительно выше.

Объективно обе группы были сопоставимы по выраженности явлений сердечной недостаточности, медиана функционального класса по Нью-Йоркской классификации составила III, средняя дистанция шестиминутной ходьбы 325 метров.

Основные характеристики пациентов обеих групп представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Основные характеристики пациентов, общие и по группам в зависимости от этиологии

	<i>Все пациенты N = 91</i>	<i>ИБС N = 43</i>	<i>НИБС N = 48</i>	<i>p.overall</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Процент_мужчин, N (%)	74 (81,3%)	38 (88,4%)	36 (75,0%)	0,172
Возраст, Median [25th; 75th]	61,0 [57,0; 67,0]	67,0 [59,5; 71,0]	59,0 [53,8; 63,0]	< 0,001
ИМТ, Median [25th; 75th]	29,3 [26,5; 31,8]	30,0 [26,0; 32,0]	29,0 [26,9; 31,5]	0,871
Начало_ХСН, лет, Median [25th; 75th]	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [1,00; 7,00]	3,00 [1,00; 5,00]	0,355
Инфаркт_в_анамнезе, N (%)	43 (47,3%)	43 (100%)	0 (0,00%)	<0,001
АКШ, N (%)	12 (13,2%)	12 (27,9%)	0 (0,00%)	<0,001
Артериальная_гипертензия, N (%)	63 (69,2%)	40 (93,0%)	23 (47,9%)	<0,001
СД_или_НТГ, N (%)	31 (34,1%)	20 (46,5%)	11 (22,9%)	0,032
Хроническая_болезнь_почек, N (%)	12 (13,2%)	8 (18,6%)	4 (8,33%)	0,256
Тип_ФП, N (%):				0,041
– пароксизмальная	48 (52,7%)	22 (51,2%)	26 (54,2%)	
– персистирующая	3 (3,30%)	1 (2,33%)	2 (4,17%)	
– постоянная и длительно персистирующая	28 (30,8%)	10 (23,3%)	18 (37,5%)	
– нет ФП	12 (13,2%)	10 (23,3%)	2 (4,17%)	
Заболевания_легких, N (%)	25 (29,4%)	13 (31,7%)	12 (27,3%)	0,834
Исходно_ИКД, N (%)	24 (26,4%)	15 (34,9%)	9 (18,8%)	0,132

Продолжение таблицы 4

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Исходно_СРТ, N (%)	10 (11,0%)	4 (9,30%)	6 (12,5%)	0,736
ФК NYHA, Median [25th; 75th]	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,363
Исходный ТШХ, Median [25th; 75th]	325 [290; 380]	330 [300; 380]	310 [285; 375]	0,577
Госпитализаций в год N (%):				0,004
–0	21 (23,6%)	10 (23,3%)	11 (23,9%)	
–1	29 (32,6%)	7 (16,3%)	22 (47,8%)	
–2	25 (28,1%)	16 (37,2%)	9 (19,6%)	
–3	10 (11,2%)	6 (14,0%)	4 (8,70%)	
–4 и более	4 (4,49%)	4 (9,30%)	0 (0,00%)	
иАПФ, N (%)	49 (53,8%)	28 (65,1%)	21 (43,8%)	0,067
иАПФ целевая, N (%)	1 (1,10%)	1 (2,33%)	0 (0,00%)	0,453
АРА, N (%)	9 (9,89%)	3 (6,98%)	6 (12,5%)	0,501
АРА целевая, N (%): 0	91 (100%)	43 (100%)	48 (100%)	,
АРНИ, N (%)	28 (30,8%)	9 (20,9%)	19 (39,6%)	0,090
АРНИ целевая, N (%)	1 (1,10%)	0 (0,00%)	1 (2,08%)	1,000
иАПФ/АРА/АРНИ, N (%)	86 (94,5%)	40 (93,0%)	46 (95,8%)	0,661
Бета-блокаторы, N (%)	83 (91,2%)	38 (88,4%)	45 (93,8%)	0,480
ББ-целевая, N (%)	18 (19,8%)	7 (16,3%)	11 (22,9%)	0,596
МРА, N (%)	86 (94,5%)	41 (95,3%)	45 (93,8%)	1,000
МРА целевая, N (%)	60 (65,9%)	22 (51,2%)	38 (79,2%)	0,010
Дигоксин, N (%)	27 (29,7%)	8 (18,6%)	19 (39,6%)	0,050
Петлевые диуретики, N (%)	86 (94,5%)	40 (93,0%)	46 (95,8%)	0,661
Амиодарон, N (%)	25 (27,5%)	11 (25,6%)	14 (29,2%)	0,883
Антикоагулянты, N (%)	79 (86,8%)	32 (74,4%)	47 (97,9%)	0,003
Антагонисты_СА, N (%)	4 (4,49%)	4 (9,52%)	0 (0,00%)	0,049
SGLT2, N (%)	4 (4,40%)	2 (4,65%)	2 (4,17%)	1,000
Статины, N (%)	54 (59,3%)	42 (97,7%)	12 (25,0%)	<0,001

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Антиагреганты, N (%)	14 (15,4%)	14 (32,6%)	0 (0,00%)	<0,001
Недавнее начало АРНИ, N (%)	22 (24,2%)	6 (14,0%)	16 (33,3%)	0,056
Начало терапии СНнФВ, N (%):				0,691
NTproBNP, Median [25th; 75th]	1979 [1102; 4435]	1708 [1014;3288]	2187 [1224;4943]	0,327
Центры, N (%):				0,003
– НМИЦ ТПМ	39 (42,9%)	26 (60,5%)	13 (27,1%)	
– НМИЦ Кардиологии	52 (57,1%)	17 (39,5%)	35 (72,9%)	
<i>Примечание</i> – АМКР – Антагонист минералокортикоидов, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина, АРНИ – антагонисты рецепторов непрелизина, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NTproBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида				

При оценке эхокардиографических параметров (Таблица 5) в группе неишемической кардиопатии обращали на себя внимание большие линейные размеры и объемы левых камер сердца и меньшая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Таблица 5 – Основные эхокардиографические параметры

	Все пациенты, N = 91	ИБС, N = 43	НИБС, N = 48	p, overall
ПЗР_ЛП, Mean (SD)	48,7 (5,75)	47,0 (5,02)	50,3 (5,94)	0,006
Объем_ЛП, Median [25th; 75th]	120 [92,0; 134]	96,0 [80,0; 124]	123 [108; 145]	0,002
КДР, Median [25th; 75th]	69,0 [64,0; 73,0]	65,0 [62,0; 71,2]	69,0 [65,5; 74,0]	0,023
КСР, Median [25th; 75th]	57,0 [51,0; 64,0]	54,0 [50,0; 59,0]	60,0 [54,5; 65,0]	0,005
КДО, Mean (SD)	235 (66,5)	224 (59,8)	245 (71,3)	0,162
КСО, Median [25th; 75th]	154 [134; 200]	142 [122; 169]	173 [138; 209]	0,016

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
ФВ, Median [25th; 75th]	30,0 [25,8; 34,0]	32,0 [30,0; 35,5]	28,0 [24,4; 33,2]	0,002
СДЛА, Median [25th; 75th]	40,0 [30,2; 50,0]	40,0 [30,8; 52,0]	40,0 [30,2; 48,0]	0,732
ПЗР_ПЖ, Median [25th; 75th]	32,0 [28,0; 35,0]	30,0 [27,0; 35,0]	32,5 [30,0; 35,8]	0,152
<i>Примечание</i> – КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСР – конечный систолический размер, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЗР – передне-задний размер, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса				

По данным анамнестических анализов крови анализов крови значимой разницы в уровне гемоглобина и креатинина плазмы крови, а также скорости клубочковой фильтрации не было.

Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сердечной недостаточности. Значимой разницы в назначенной симпатоблокирующей терапии (по классам препаратов или доле пациентов, получавших их в максимальных рекомендованных дозировках) не было. 94,5% пациентов получали иАПФ/АРА/АРНИ. 91% получали бета-блокаторы. Ограничением для назначения симпатоблокирующей терапии как правило была симптомная гипотония в случае иАПФ/АРА/АРНИ/бета-блокаторов. Ограничением для антагонистов минералокортикоидов были гинекомастия у мужчин и гиперкалиемия. Ожидаемо, в большем количестве пациенты группы ИБС получали терапию антиагрегантами и статинами, а группе ишемической кардиопатии чаще назначались оральные антикоагулянты.

Для отобранных пациентов были посчитаны риски общей смертности по данным анамнестических, инструментальных и лабораторных данных, используя шкалы MAGGIC[97], SHFM [64]Barcelona bio-hf v2 [70].

Таблица 6 – Прогнозируемая частота смертей от всех причин по моделям сердечной недостаточности MAGGIC, Seattle Heart Failure Model, Barcelona bio-hf v2.

Шкала прогнозирования общей смертности у пациентов с сердечной недостаточностью	Количество пациентов, удовлетворяющих требованиям шкалы (n)	Медиана предсказанной смертности для пациентов (%). Median [25th; 75th]
MAGGIC,	85	12,2 [8,40; 16,0]
Barcelona bio-hf v2	85	7,3 [5,2; 13,2]
Seattle Heart Failure Model	33	5,2 [3,2; 9,50]

2.4 Методы обследования

Общеклинические исследования

Методы общеклинических исследований включали в себя опрос пациентов, изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований), антропометрические измерения, физикальный осмотр, проведение нагрузочного теста (ТШХ).

Рост измеряли на ростомере с точностью до 1 см.

Массу тела измеряли на напольных весах с точностью до 1 кг.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². При ИМТ 18,5–24,9 кг/м² вес считали нормальным, при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² – избыточным, при ИМТ < 18,5 кг/м² – дефицит массы тела.

Оценку тяжести клинических проявлений ХСН проводили на основании наличия и выраженности симптомов застойной сердечной недостаточности: одышки, изменения массы тела за последние 2 недели, жалобы на перебои в работе сердца, положение больного в постели, набухание шейных вен, хрипы в лёгких, отёки, уровень систолического артериального давления (АД).

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ)

ТШХ проводили в специально размеченном коридоре (длина 50 метров) по стандартной методике [Guyatt G. H. et al., 1985]. Перед началом теста пациента

инструктировали и разъясняли поставленную перед ним задачу. Далее в течение 6 минут пациенту нужно было пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимально возможную дистанцию. При необходимости пациент мог отдохнуть в любой момент выполнения теста (затраченное на отдых время включали в общий зачёт). В случае возникновения выраженной одышки, головокружения или тяжёлого приступа стенокардии тест прекращали досрочно. Дистанция, пройденная пациентом за 6 минут, являлась критерием определения его функциональных возможностей. Соответствие результатов ТШХ функциональному статусу ХСН NYHA: 426–550 метров – I ФК, 301–425 метров – II ФК, 151–300 метров – III ФК, < 150 метров – IV ФК.

Комплексное трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполнили на ультразвуковой системе Phillips IE 33 (Германия). Изображения регистрировали в М- и В-режимах, а также в импульсно-волновом доплеровском режиме и сохраняли в цифровом формате для последующего покадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени.

Обследование проводили в положении пациента лёжа на левом боку из парастернального доступа по длинной и короткой осям, из верхушечного четырёх- и двухкамерного доступа.

Съёмку ЛЖ в одномерном режиме осуществляли из левой парастернальной позиции по длинной оси. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ измеряли на уровне хорд митрального клапана по стандартной методике: конечно-диастолический размер ЛЖ (см) рассчитывали как расстояние от эндокарда задней стенки ЛЖ до левой эндокардиальной поверхности межжелудочковой перегородки в момент записи зубца R на синхронно регистрируемой ЭКГ; конечно-систолический размер ЛЖ (см) определяли аналогичным образом в момент записи нисходящего колена зубца T на ЭКГ.

Величина объёма крови, поступившей в желудочек к концу диастолы, называется конечно-диастолический объём. Конечно-диастолический объём является суммой ударного и конечно-систолического объёмов: $КДО = УО + КСО$.

Из этой же позиции по длинной оси ЛЖ в В- и М-режимах проводили съёмку ЛП и измерение его ПЗР. Нормальные значения ПЗР ЛП < 4 см.

В соответствии с заложенной в прибор программой, объёмные и функциональные показатели ЛЖ (ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объём ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ) по данным двухмерной ЭхоКГ рассчитывали полуавтоматическим способом, основанным на математическом правиле Симпсона.

Массу миокарда ЛЖ рассчитывали в двухмерном режиме по формуле «площадь/длина»:

$$\text{ЛЖ} = 1,05 \times 5/6 \times (A1 \times (L+t) - A2 \times L), \quad (2.1)$$

где A1 – площадь поперечного сечения ЛЖ со стенками (эпикардальный контур);

A2 – площадь поперечного сечения ЛЖ без стенок (эндокардальный контур);

t – средняя толщина миокарда ЛЖ;

L – длина продольной оси ЛЖ в диастолу из апикальной 4-камерной позиции.

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по величине ФВ ЛЖ, которую рассчитывали в В-режиме при помощи бипланового метода дисков (модифицированный метод Симпсона).

Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ проводили доплеровское исследование трансмитрального потока, визуализированного из апикальной 4-камерной позиции. Измеряли следующие показатели: максимальные скорости кровотока раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (E/A). В норме соотношение E/A составляет 1,0–1,5. Нарушением диастолической функции ЛЖ считали соотношение E/A < 1,0 и > 1,5.

МРТ сердца с контрастированием

Пациент укладывался в положении лежа на спине, головой к томографу.

На грудную клетку наклеивали амагнитные электроды для синхронизации с ЭКГ. После визуального контроля амплитуды и морфологии комплексов QRS

поверх груди на область сердца фиксировали 16-канальную поверхностную катушку и датчик дыхания.

Дыхательные движения отслеживались посредством автоматической подачи голосовых команд. Протокол исследования состоял из импульсных последовательностей, которые используются при стандартном МР-исследовании сердца.

Сканирование начинали с получения прицельных изображений груди в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях (SURVEY). Далее визуализировали область сердца в аксиальной плоскости. На следующем этапе сканирования использовали группу последовательностей на основе когерентного градиентного эха со свободной прецессией (sBTfE) для получения МР-изображений в режиме кинопетли. Киноизображения получали по длинной оси в двухкамерной и четырехкамерной плоскостях, а также по короткой оси в двухкамерной плоскости через всю ось ЛЖ от базальных сегментов до верхушки. Для визуализации фиброзных изменений миокарда внутривенно вводили парамагнитное контрастное вещество (Магневист, Bayer pharma AG, Германия) в дозировке 0,15 ммоль/кг массы пациента. Сбор данных осуществляли через 15 минут после инъекции, предварительно определив «нулевое» время инверсии сигнала от интактного миокарда, используя ИП «LockLocker» (IR_TFE_LL).

Для получения стандартных постконтрастных МР-изображений использовали двухмерную импульсную последовательность «инверсия восстановление» на основе сверхбыстрого градиентного эха. Сканирование осуществляли на задержке дыхания на выдохе. Киноизображения в последующем использовали для визуальной оценки локальной сократимости миокарда и расчета функциональных показателей глобальной функции сердца. На всей серии киноизображений по короткой оси выполняли контурирование границ полостей желудочков в систолу и диастолу. Методика контурирования границ эпи- и эндокарда желудочков осуществлялась автоматическим способом с последующей ручной корректировкой. Папиллярные мышцы исключались из объема, границы эндокарда выделялись без учета трабекулярной части стенки.

После завершения сегментации автоматически выполнялся расчет функциональных показателей сердца: КДО, КСО, ФВ, ударного объема (УО) обоих желудочков и масса миокарда ЛЖ. Критерием правильности выполненного расчета являлось совпадение ударных объемов ЛЖ и правом желудочке (ПЖ) с погрешностью ± 10 мл.

На постконтрастных сериях изображений анализировали накопление контрастного вещества. Визуально определяли глубину, локализацию и тип отсроченного контрастирования. Для точной фиксации результатов оценки участков накопления контрастного препарата использовали 17-сегментную схему ЛЖ (классификация Американской ассоциации кардиологов). Дополнительно каждый из 17 сегментов разделили на три подуровня для более удобного графического отображения накопления контрастного препарата, а также схематично обозначили папиллярные мышцы и сегменты правого желудочка.

Анализ крови

Кровь забирали утром после 12-часового голодания из периферической вены в пластиковую пробирку, содержащую антикоагулянт. Для исследования отбирали плазму крови, которую отделяли центрифугированием в холодной центрифуге HETTICH Rοxical (США) при температуре 4 °С в течение 30 минут при частоте оборотов ротора 3 000 в минуту.

Все исследования выполнены на иммунохимическом анализаторе АВВОТТ АRСНТЕСТ i2000SR (США) методом ИФА по методикам, рекомендованным производителями реактивов. Согласно рекомендациям всех фирм-производителей, каждая лаборатория должна самостоятельно устанавливать собственные ожидаемые нормальные и патологические значения биохимических маркёров.

Для количественного определения BNP и NT-proBNP методом ИФА использовали наборы реактивов BNP ELISA и NT-proBNP ELISA (Biomedical Immunoassays, Австрия). Для наиболее точной оценки динамики анализов BNP переводился в NTproBNP с использованием валидизированной формулы MENDELEY CITATION PLACEHOLDER 4. Двум пациентам, не подходившим по

своим базовым характеристикам для данной формулы, показатель BNP был умножен на 4.

2.5 Имплантация и настройка системы МСС

Система модуляции сердечной сократимости состоит из имплантируемого генератора импульсов, зарядного устройства, выдаваемого пациенту и наружного программатора для проверки и коррекции работы устройства с головкой телеметрии (рисунок 10).



Генератор
импульсов
Optimizer

Зарядное
устройство

OMNI II
программатор

Рисунок 10 – Комплект системы модуляции сердечной сократимости

Устройства МСС имплантируются аналогично обычному электрокардиостимулятору. Учитывая потребность в имплантированных устройствах с функцией дефибриллятора, как правило, МСС имплантируется с правой стороны.

Вмешательство выполняется в условиях рентгенологической операционной. Имплантации устройств выполнялись экспертными специалистами, на тот момент выполняющим до 100 имплантаций ЭКС/КВД в год.

2.6 Техника имплантации

Имплантация проходит под местной анестезией 10%-го раствора лидокаина. Выполняется разрез в подключичной области, в подключичной ямке выделяется

плечеголовная и пунктируется подключичная вены. Через выделенную плечеголовную или пунктированную подключичную (по модифицированной методике Сельдингера) вены в правые отделы проводятся электроды: два правожелудочковых электрода и предсердный электрод в случае с устройством Optimizer IV. Электроды проводятся в сердце под флюороскопическим контролем. Желудочковые электроды имплантируются в межжелудочковую перегородку (МЖП) с минимальным диастазом 2 см (желудочковые электроды в дальнейшем, маркируемые как LS-электрод детекции локальной активации и RV-второй правожелудочковый электрод). В рамках позиционирования электродов для системы МСС относительно ранее имплантированного шокового электрода КВД, позиция электрода выбиралась на удалении для исключения взаимодействия устройств. При необходимости правопредсердный электрод имплантировался в области ушка правого предсердия.

После фиксации электродов в МЖП, электроды подключались к наружному устройству для проверки базовых параметров кардиостимуляции. Минимальные необходимые параметры на желудочковых электродах составляли: амплитуда сигнала более 2,5 мВ, порог стимуляции менее 1,5 В при длительности импульса 0,4 мс.

При соблюдении этих критериев электроды подключались к оптимайзеру и выполнялась настройка через программатор, головка программатора в стерильном чехле позиционировался вблизи устройства.

Настройка работы устройства имели объективный и субъективный аспект.

Объективно: при настройке через аппарат сигнал на LS электроде был монофазный (Рисунок 10 А). При наличии деформированной/фрагментированной морфологии (Рисунок 10 Б) затрудняется настройка устройства должным образом как в остром так и в отсроченном послеоперационном периоде. В случае выявления данной находки электрод репозиционировался в другое место с повторной оценкой сигнала.

Настройка устройства заключается в выставлении определенных границ для интервалов между сигналами локальной активации миокарда на электродах чтобы дифференцировать нормальное сердечное сокращение от аномального. Для этого

выставляются временные интервалы (Рисунок 12), в которые должны происходить электрические события.

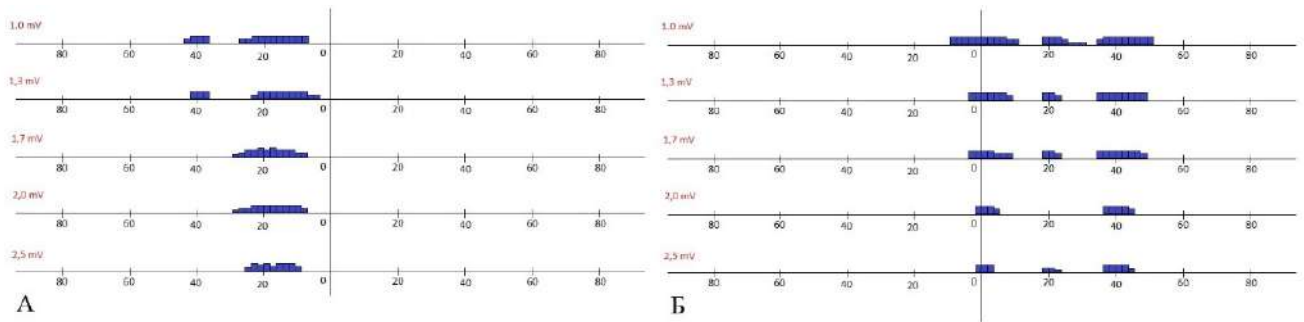
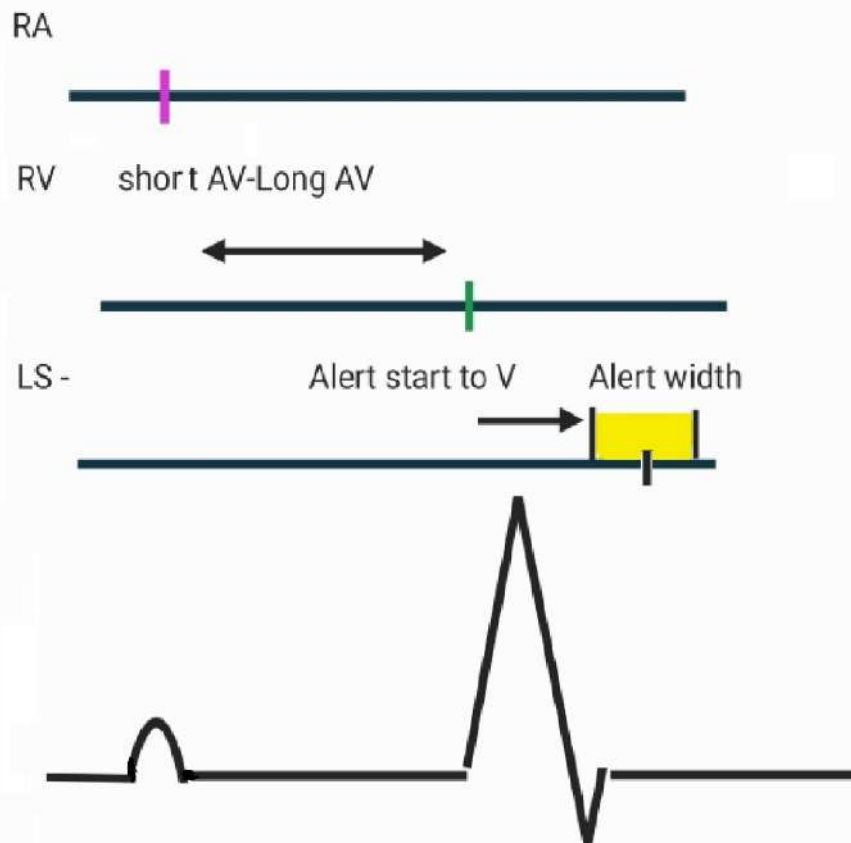


Рисунок 11 – Демонстрация экрана настройки чувствительности на LS-электроре с нормальной морфологией сигнала (А). Демонстрация экрана настройки чувствительности на LS-электроре при фрагментированном сигнале на электроре Б



Примечание – RA-предсердный электрод, RV – правожелудочковый электрод, LS правожелудочковый электрод локального контроля, ShortAV-LongAV - интервал между RA и RV сигналами, допустимый для нанесения терапии. Alert start to V – интервал от сигнала RV до начала «окна готовности», Alert width – окно готовности

Рисунок 12 – Соотношение сигналов на электродах оптимайзера, интервалов между ними и наружной ЭКГ

Ошибки, которые могли ингибировать терапию МСС, описаны в Таблице 7.

Таблица 7 – События, ингибирующие терапию модуляции сердечной сократимости

<i>Название и расшифровка ошибки</i>	<i>Интерпретация</i>
PVC (premature ventricular complex)	Желудочковый сигнал появился раньше предсердного
Atrial tachycardia	Любой предсердный ритм, чаще установленной нормы (для Optimizer IV – до 179 bpm)
Short/long AV-interval	RA-RV –интервал короче short AV или дольше long
LS out of alert window	Активация на электроде LS вне окна готовности (Alert window)
VT	Желудочковый ритм чаще запрограммированного значения
Double LS	Активация на электроде LS более 1 раза в окне готовности или после него

При имплантации СРТ и оптимайзера значительным вызовом была настройка обоих устройств и решение конфликтов.

В данном сценарии настройка ресинхронизирующего устройства, как метода лечения, улучшающего прогноз пациента была в приоритете. После достижения максимальной навязки СРТ настраивалась система МСС.

Частой находкой в присутствии СРТ-Д был фрагментированный сигнал на желудочковом канале контроля локальной активации (LS) МСС. В этом случае конфликт между устройствами происходил по причине ингибирования терапии МСС – ошибки «Double LS»

Позиция окна «Alert», должна быть запрограммирована таким образом, чтобы событие на LS-канале попало в этот временной промежуток и как показано на рисунке.

Если более одного сигнала попадало в одно окно Alert, то это идентифицировалось как ошибка «Double Sense» на канале и вело к ингибированию терапии.

Но позиционирование окна alert на последнем сегменте решает эту проблему.

Данный подход применялся у ряда пациентов с имплантированными СРТ и/или распространенным фиброзом МЖП, когда репозиция не помогала ситуации.

Когда устойчивая стимуляция достигалась, оценивался субъективный аспект: переносимость пациентом терапии модуляции сократимости. В части случаев пациенты ощущали дискомфорт тупого, прокалывающего, пульсирующего или жгучего характера за грудиной. Хотя данные симптомы не носят злокачественного характера, их наличие может отрицательно сказаться на приверженности пациента к терапии и привести к отключению стимулирующего канала. В связи с этим, в подобном случае так же выполнялась репозиция симптом-зависимого желудочкового электрода. При условии удовлетворительного самочувствия пациента в момент включения устройства далее электроды фиксировались в ране, прибор вместе с электродами укладывался в ложе. Ложе ушивалось узловыми швами. Рана закрывалась послойно.

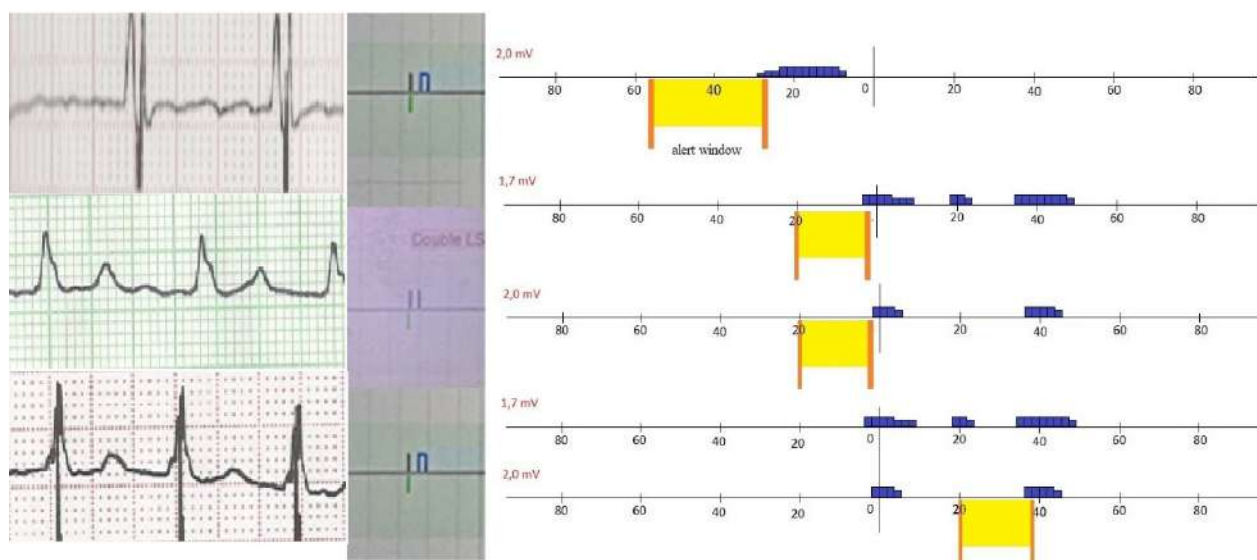


Рисунок 13 Демонстрация ЭКГ и экрана настройки чувствительности на LS-электроде с различной морфологией QRS, разной позицией окна готовности при широком QRS и успешного нанесения терапии при правильной настройке

Исходно электроды укладывались под корпус оптимайзера по аналогии с ЭКС и КВД. Тем не менее в процессе наблюдения данных пациентов стали выявляться случаи стимуляции ложа ЭКС. Эти случаи имели место как с 4-й генерацией

приборов (Optimizer IV), которые были имплантированы с электродами Tendril (St.Jude Medical, St. Paul, MN), так и с приборами Optimizer Smart в комплекте с электродами Ingevity (Boston Scientific Marlborough, MA). При ревизии в большинстве случаев электроды не имели механического дефекта, однако стимуляция лежа прибора была связана именно с электродом, о чем свидетельствовала нормализация состояния после его замены. После анализа ситуации электроды стали укладываться в отдельное ложе (не под корпус аппарата) с целью минимизации возможного механического или иного взаимодействия электродов с устройством.

Послеоперационная настройка МСС подразумевает налаживание устойчивой работы системы с достижением максимально возможного объема стимуляции в течение 7 часов эффективной работы устройства в сутки. При недостаточном количестве навязываемых комплексов (при настройке прибора выражаемая в % от детектируемых в период включения устройства) – необходима диагностика причины низкого процента работы системы и изменение настроек с целью увеличения процента стимуляции. Порогом достаточного процента эффективной работы устройства было принято $> 90\%$.

Учитывая значительно больший объем энергии, затрачиваемой на МСС, устройство имеет заряжаемый аккумулятор, а пациенту выдается зарядное устройство (Рисунок 10). Хотя технические характеристики аккумулятора прибора позволяют ему функционировать при стандартной настройке до 3-4 недель, в настоящее время производителем рекомендовано подзаряжать устройство 1 раз в неделю для поддержания приверженности пациента и удлинения сроков службы аккумулятора.

2.7 Амбулаторное наблюдение пациентов

Пациенты наблюдались специалистами по лечению сердечной недостаточности в течение 12 месяцев. Визиты после выписки из стационара выполнялись через 2 месяца после имплантации для до настройки устройства, через 6 и 12 месяцев для выполнения ЭКГ, ЭхоКГ, ТШХ и взятия анализов крови на NTproBNP.

На каждом визите пациенты консультировались с кардиологом, контролировался их физикальный статус, отслеживались назначения терапии сердечной недостаточности, при необходимости терапия корректировалась. Потребность в назначении дополнительной диуретической терапии оценивалась при появлении клинических признаков застойных явлений, данных инструментальных исследований (ЭхоКГ) или параметров имплантированных КВД – значительного увеличения внутригрудного импеданса. В случае выраженной декомпенсации сердечной недостаточности или развития гемодинамически значимых нарушений ритма, пациенты проходили стационарное лечение.

Настройка устройств МСС производилась на каждом визите в связи с возможной динамикой электрофизиологических параметров на электродах устройств. Проверка и необходимая настройка выполнялась с помощью программатора OMNI II.

Параметрами интереса на плановом визите были чувствительность на всех электродах, импеданс на желудочковых электродах, временная задержка сигнала между сигналами на желудочковых электродах, процент эффективной работы устройства, при его снижении менее 90% – причина ингибирования терапии.

Возможные причины ингибирования модуляции сердечной сократимости представлены в Таблице 7.

Первые 3 критерия, характерные только для устройств Optimizer IV, ожидалось при появлении у пациентов предсердных тахиаритмий. При выявлении данной проблемы пациенты направлялись на госпитализацию с целью восстановления ритма. При изменении временных интервалов между сигналами на RV и LS производилась коррекция настройки.

Поскольку не все пациенты исходно имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, оценка ЭхоКГ параметров и отслеживание фракции выброса имело большое значение. Пациенты с ФВ < 35% были направлены на госпитализацию для имплантации устройства в течение года после имплантации оптимайзера.

Со всеми пациентами поддерживался телефонный контакт, потерянных в ходе наблюдения пациентов за 12 месяцев нет. В случае летального исхода, причина смерти выяснялась у родственников пациента.

Статистический анализ

Для базовых характеристик и сравнения групп в динамике:

1. Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Медиана и 25%;75%) в случае непараметрического распределения и в виде средней и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна – Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия Хи-квадрат (χ^2), а также двустороннего точного теста Фишера. Выживаемость определена построением кривых Каплана – Мейера и расчета log rank test теста.

Для определения предикторов увеличения ФВЛЖ было проведено построение многофакторных регрессионных линейных моделей с включением параметров которые по данным литературы могут быть связаны с эффектами МСС.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Stata (версия 15) for Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в базу данных вручную, после чего проводилась программная, визуальная и графическая проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля, были исправлены.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Пациенты, включенные в исследование

Хотя преимущественно группы оказались сопоставимы по большинству клинических и инструментальных параметров, ряд отличий присутствовал. Группа с ИБС была представлена более пожилыми пациентами с большим количеством коморбидных заболеваний: большее количество пациентов имели сопутствующие нарушения углеводного обмена, гипертоническую болезнь. Ожидаемо, в группе ишемической этиологии количество госпитализаций за год, предшествовавший имплантации был значительно выше. Кроме того, в данной группе было большее количество пациентов с имплантированным кардиовертером дефибриллятором, в том числе по причине вторичной профилактики ВСС.

В группе неишемической этиологии значительно больше пациентов имели фибрилляцию предсердий.

Объективно обе группы были сопоставимы по выраженности явлений сердечной недостаточности, медиана функционального класса по Нью-Йоркской классификации составила III, средняя дистанция шестиминутной ходьбы 325 метров. Основные характеристики пациентов обеих групп представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Основные характеристики пациентов общие и по группам в зависимости от этиологии

	<i>Все пациенты N = 91</i>	<i>ИБС N = 43</i>	<i>НИБС N = 48</i>	<i>p.overall</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Мужчин, N (%)	74 (81,3%)	38 (88,4%)	36 (75,0%)	0,172
Возраст, Median [25th; 75th]	61,0 [57,0; 67,0]	67,0 [59,5; 71,0]	59,0 [53,8; 63,0]	< 0,001
ИМТ, Median [25th; 75th]	29,3 [26,5; 31,8]	30,0 [26,0; 32,0]	29,0 [26,9; 31,5]	0,871
Начало ХСН, лет, Median [25th; 75th]	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [1,00; 7,00]	3,00 [1,00; 5,00]	0,355

Продолжение таблицы 8

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Инфаркт в анамнезе, N (%)	43 (47,3%)	43 (100%)	0 (0,00%)	< 0,001
АКШ, N (%)	12 (13,2%)	12 (27,9%)	0 (0,00%)	< 0,001
Артериальная гипертензия, N (%)	63 (69,2%)	40 (93,0%)	23 (47,9%)	< 0,001
СД/НТГ, N (%)	31 (34,1%)	20 (46,5%)	11 (22,9%)	0,032
Хроническая болезнь почек, N (%)	12 (13,2%)	8 (18,6%)	4 (8,33%)	0,256
Тип ФП, N (%):				0,041
– пароксизмальная	48 (52,7%)	22 (51,2%)	26 (54,2%)	
– персистирующая	3 (3,30%)	1 (2,33%)	2 (4,17%)	
– постоянная и длительно персистирующая	28 (30,8%)	10 (23,3%)	18 (37,5%)	
– нет ФП	12 (13,2%)	10 (23,3%)	2 (4,17%)	
Заболевания легких, N (%)	25 (29,4%)	13 (31,7%)	12 (27,3%)	0,834
Исходно ИКД, N (%)	24 (26,4%)	15 (34,9%)	9 (18,8%)	0,132
Исходно СРТ, N (%)	10 (11,0%)	4 (9,30%)	6 (12,5%)	0,736
ФК NYHA, Median [25th; 75th]	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,363
Исходный ТШХ, Median [25th; 75th]	325 [290; 380]	330 [300; 380]	310 [285; 375]	0,577
Госпитализаций в год до имплантации, N (%):				0,004
– 0	21 (23,6%)	10 (23,3%)	11 (23,9%)	
– 1	29 (32,6%)	7 (16,3%)	22 (47,8%)	
– 2	25 (28,1%)	16 (37,2%)	9 (19,6%)	
– 3	10 (11,2%)	6 (14,0%)	4 (8,70%)	
– 4 и более	4 (4,49%)	4 (9,30%)	0 (0,00%)	
иАПФ, N (%)	49 (53,8%)	28 (65,1%)	21 (43,8%)	0,067
иАПФ целевая, N (%)	1 (1,10%)	1 (2,33%)	0 (0,00%)	0,453
АРА, N (%)	9 (9,89%)	3 (6,98%)	6 (12,5%)	0,501
АРА целевая, N (%): 0	91 (100%)	43 (100%)	48 (100%)	,

Продолжение таблицы 8

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
АРНИ, N (%)	28 (30,8%)	9 (20,9%)	19 (39,6%)	0,090
ARNI целевая, N (%)	1 (1,10%)	0 (0,00%)	1 (2,08%)	1,000
иАПФ/АРА/АРНИ, N (%)	86 (94,5%)	40 (93,0%)	46 (95,8%)	0,661
Бета-блокаторы, N (%)	83 (91,2%)	38 (88,4%)	45 (93,8%)	0,480
Бета-блокаторы целевая, N (%)	18 (19,8%)	7 (16,3%)	11 (22,9%)	0,596
АМКР, N (%)	86 (94,5%)	41 (95,3%)	45 (93,8%)	1,000
АМКР целевая, N (%)	60 (65,9%)	22 (51,2%)	38 (79,2%)	0,010
Дигоксин, N (%)	27 (29,7%)	8 (18,6%)	19 (39,6%)	0,050
Петлевые диуретики, N (%)	86 (94,5%)	40 (93,0%)	46 (95,8%)	0,661
Амиодарон, N (%)	25 (27,5%)	11 (25,6%)	14 (29,2%)	0,883
Антикоагулянты, N (%)	79 (86,8%)	32 (74,4%)	47 (97,9%)	0,003
Антагонисты СА, N (%)	4 (4,49%)	4 (9,52%)	0 (0,00%)	0,049
SGLT2, N (%)	4 (4,40%)	2 (4,65%)	2 (4,17%)	1,000
Статины, N (%)	54 (59,3%)	42 (97,7%)	12 (25,0%)	<0,001
Антиагреганты, N (%)	14 (15,4%)	14 (32,6%)	0 (0,00%)	<0,001
Недавнее начало АРНИ, N (%)	22 (24,2%)	6 (14,0%)	16 (33,3%)	0,056
NTproBNP, Median [25th; 75th]	1979 [1102; 4435]	1708 [1014; 3288]	2187 [1224; 4943]	0,327
центры, N (%):				0,003
НМИЦ ТПМ	39 (42,9%)	26 (60,5%)	13 (27,1%)	
НМИЦ Кардиологии	52 (57,1%)	17 (39,5%)	35 (72,9%)	

Примечание – АМКР – Антагонист минералокортикоидов, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина, АРНИ – антагонисты рецепторов непрелизина, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NTproBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида

При оценке эхокардиографических параметров (Таблица 9) в группе неишемической кардиопатии обращали на себя внимание большие линейные размеры и объемы левых камер сердца и меньшая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По данным анамнестических анализов крови анализов крови значимой разницы в уровне гемоглобина и креатинина плазмы крови, а также скорости клубочковой фильтрации не было. Значимой разницы в получаемой симпатоблокирующей терапии (по классам препаратов или доле пациентов, получавших их в максимальных рекомендованных дозировках) в группах не было. Ожидаемо, в большем количестве пациенты группы ИБС получали терапию антиагрегантами и статинами, а группе неишемической кардиопатии – чаще назначались оральные антикоагулянты.

Таблица 9 – Основные эхокардиографические параметры общие и по группам.

	Все пациенты, N = 91	ИБС, N = 43	НИБС, N = 48	p.overall
ПЗР ЛП, Mean (SD)	48,7 (5,75)	47,0 (5,02)	50,3 (5,94)	0,006
Объем ЛП, Median [25th; 75th]	120 [92,0; 134]	96,0 [80,0; 124]	123 [108; 145]	0,002
КДР, Median [25th; 75th]	69,0 [64,0; 73,0]	65,0 [62,0; 71,2]	69,0 [65,5; 74,0]	0,023
КСР, Median [25th; 75th]	57,0 [51,0; 64,0]	54,0 [50,0; 59,0]	60,0 [54,5; 65,0]	0,005
КДО, Mean (SD)	235 (66,5)	224 (59,8)	245 (71,3)	0,162
КСО, Median [25th; 75th]	154 [134; 200]	142 [122; 169]	173 [138; 209]	0,016
ФВ, Median [25th; 75th]	30,0 [25,8; 34,0]	32,0 [30,0; 35,5]	28,0 [24,4; 33,2]	0,002
СДЛА, Median [25th; 75th]	40,0 [30,2; 50,0]	40,0 [30,8; 52,0]	40,0 [30,2; 48,0]	0,732
ПЗР_ПЖ, Median [25th; 75th]	32,0 [28,0; 35,0]	30,0 [27,0; 35,0]	32,5 [30,0; 35,8]	0,152
<i>Примечание</i> – КДР – конечный диастолический размер, КДО конечный диастолический объем, КСР конечный систолический размер, Конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердий, ПЗР – передне-задний размер, ПЖ – правый желудочек, СДЛА систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса				

Для отобранных пациентов были посчитаны риски общей смертности по данным анамнестических, инструментальных и лабораторных данных, используя шкалы MAGGIC[97], SHFM [64]Barcelona bio-hf v2 [70].

Таблица 10 – Прогнозируемая частота смертей от всех причин по моделям сердечной недостаточности MAGGIC, Seattle Heart Failure Model, Barcelona bio-hf v2.

Шкала прогнозирования общей смертности у пациентов с сердечной недостаточностью	Количество пациентов, удовлетворяющих требованиям шкалы (n)	Медиана предсказанной смертности для пациентов (%). Median [25th; 75th]
MAGGIC,	85	12,2 [8,40; 16,0]
Barcelona bio-hf v2	85	7,3 [5,2; 13,2]
Seattle Heart Failure Model	33	5,2 [3,2; 9,50]

3.2 Имплантация устройств и их работа

Приборы были успешно имплантированы у всех пациентов. У одного пациента интраоперационно развилась остановка синоатриального узла, что потребовало постановки временного кардиостимулятора. У пациента в анамнезе отсутствовали данные, указывающих на наличие синдрома слабости синусового узла, пациент на временной кардиостимуляции был переведен в отделение интенсивной терапии для динамического наблюдения. Остановка синоатриального узла разрешилась на следующие сутки и в дальнейшем не рецидивировала. В течение 12-месячного наблюдения данный пациент получил двухкамерный кардиовертер-дефибриллятора в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти и в последующем требовал предсердной стимуляции в размере 70% от общего ритма в сутках.

Одному пациенту через день после имплантации была выполнена репозиция желудочкового электрода в связи с отсроченным появлением жалоб на выраженный пульсирующий дискомфорт в грудной клетке именно в состоянии покоя. Начало симптомов совпадало с моментом включения устройства МСС-терапии, что подтверждалось регистрацией ЭКГ (наличие артефакта стимуляции в конечной части QRS комплекса).

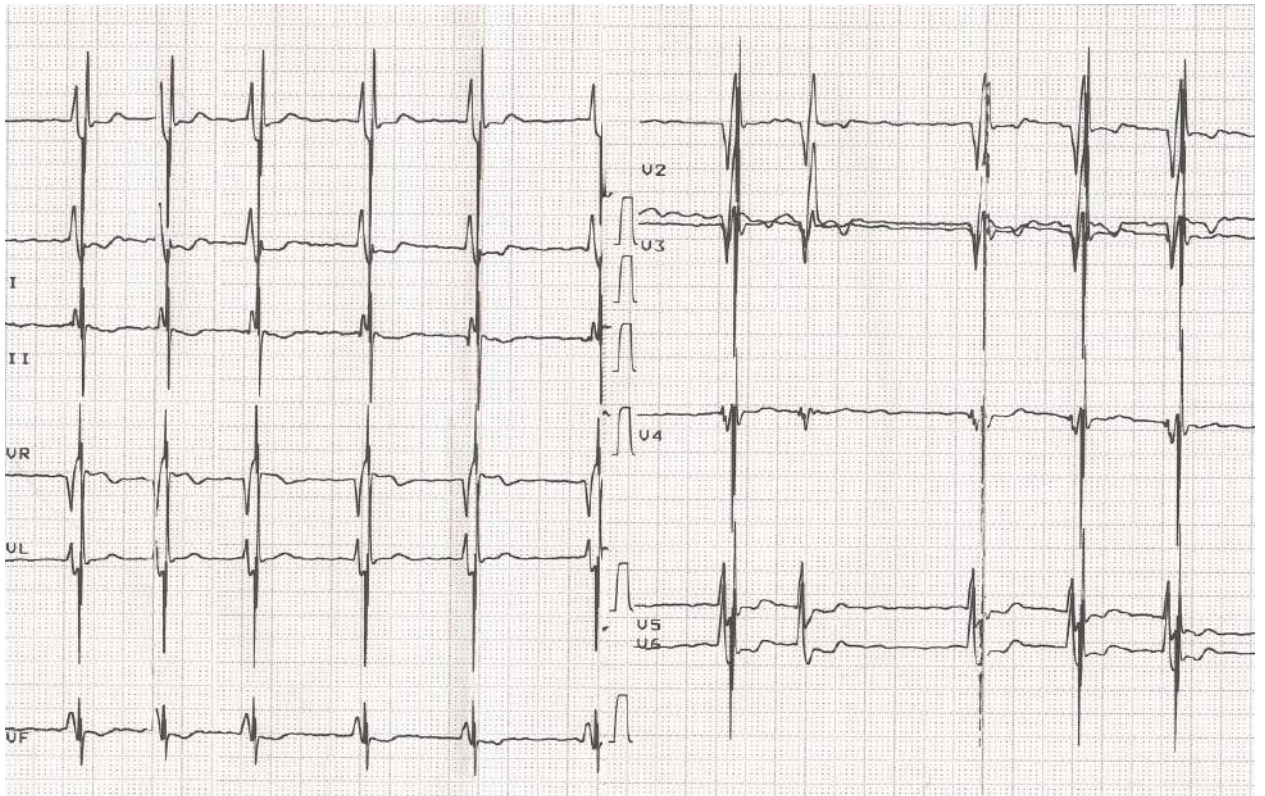


Рисунок 14 – Электрокардиограмма пациента, зарегистрированная в момент работы МСС-терапии. Артефакт наносимого стимула регистрируется в конечной части желудочкового комплекса

Пациенту была выполнена репозиция электрода, после чего данные жалобы больше не беспокоили.

Также имели место слабо/умеренно выраженные симптомы, связанные с работой одного из желудочковых каналов, в подобных случаях настройки устройства изменялись (снижалась амплитуда подачи сигнала или отключался симптом-связанный канал) до отсутствия симптомов.

3.3 Особенности техники имплантации

При стандартном позиционировании электродов под корпус устройства у 5 пациентов имели место стимуляция ложа устройства с обоих электродов, из-за чего была выполнена ревизия раны. У 2 пациентов было выявлено нарушение изоляции электрода, что привело к замене электродов (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Нарушение изоляции желудочкового электрода

Остальные не обнаружили признаков повреждения, при извлечении устройства и электродов из ложа работа системы не сопровождалась симптомами. В этих случаях производилось позиционирование электродов в отдельное ложе, что успешно решало проблему.

В дальнейшем при имплантации электроды позиционировались в отдельное от корпуса модулятора ложе (Рисунок 16) и стимуляции ложа не отмечалось.

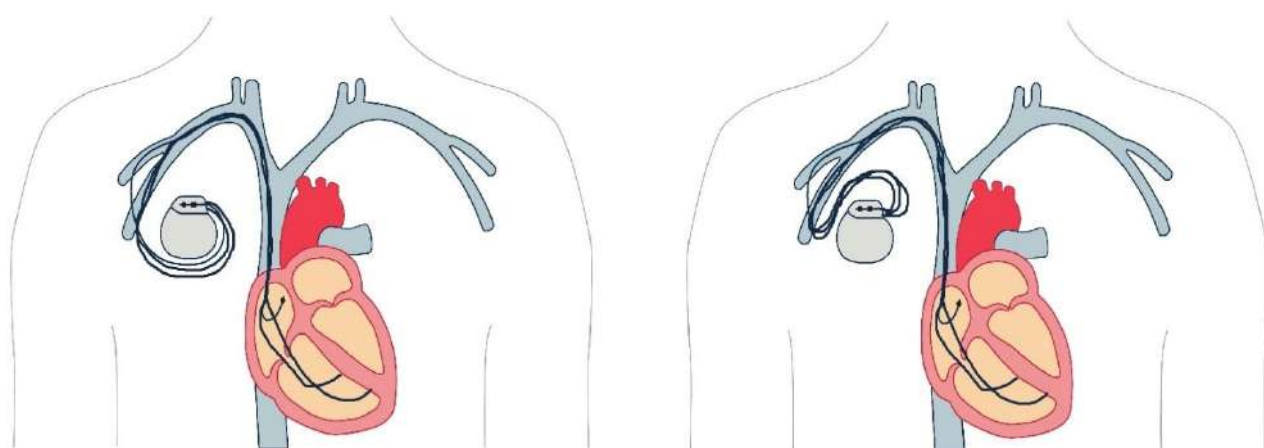


Рисунок 16 – Схема позиционирования электродов под корпусом устройства и в отдельном ложе

3.4 Амбулаторное наблюдение пациентов

Пациенты наблюдались специалистами по лечению сердечной недостаточности и имплантированными кардиологическими устройствами.

Большая часть пациентов не получали ОМТ в максимально рекомендованных дозировках на момент имплантации из-за гипотонии, и титрация препаратов продолжалась при улучшении состояния на фоне терапии МСС.

Проверка работы системы МСС производилась на каждом визите с целью контроля максимальной работы системы.

На 12-месячном визите > 90% эффективной работы устройства показали 40 пациентов, еще 9 пациентов имели процент стимуляции 70–90%, 12 пациентов < 70%.

22 пациента находились в очереди на имплантацию КВД в рамках первичной профилактики ВСС, однако по результатам выполненных ЭхоКГ в динамике (увеличение ФВ > 35%) вышли из показаний для имплантации устройств.

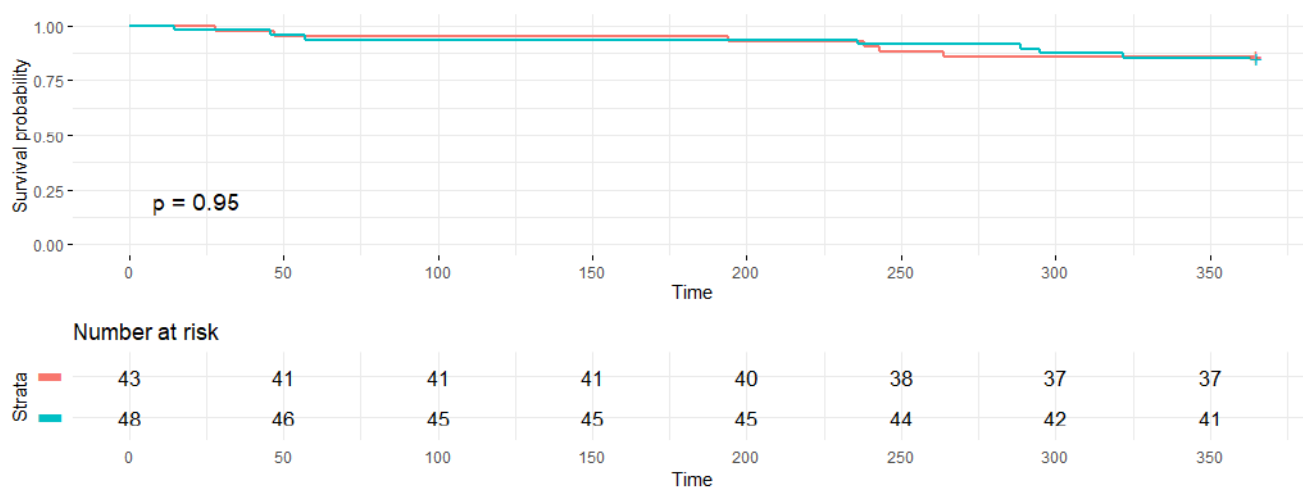
11 пациентов находились в очереди на имплантацию КВД и получили его в первый год после имплантации оптимайзера, необходимые настройки обоих приборов были скорректированы, снижения процента стимуляции МСС ниже 70% в данной группе пациентов не отмечалось, у двоих имело место умеренное снижение до 81,5 и 72%.

3.5 Результаты 12-месячного наблюдения

Ни один пациент не был потерян в процессе наблюдения. Общая смертность за год наблюдения составила 13 пациентов (14,2%). 6 пациентов умерли из-за прогрессирования сердечной недостаточности. Смерти, связанные не с сердечно-сосудистыми причинами, – 2 пациента. 6 пациентов умерло в группе с ИБС, и 7 в группе ХСН неишемической этиологии (14% и 14,6% соответственно) Подробное описание причин смерти в Таблице 11.

Таблица 11 – Причины смертельных исходов

<i>Причина смерти</i>	<i>Количество смертей</i>
Сердечная недостаточность	6
Желудочковые нарушения ритма (ВСС)	2
Геморрагический инсульт	1
Травма	1
Инфекционное осложнение (сепсис)	1

**Рисунок 17** – Кривая выживаемости пациентов с имплантированным оптимайзером с ишемической (красный цвет) и неишемической (синий цвет) этиологией ХСН

Такой уровень смертности значительно превышает средний предсказанный для пациентов с сердечной недостаточностью по известным шкалам (Таблица 9).

69 пациентов завершили наблюдение и явились на 12-месячный контрольный визит. Еще 9 пациентов не явились на контрольный визит в связи с обстоятельствами, обусловленными появлением новой коронавирусной инфекции в РФ в 2020 году.

68 пациентов (74,7%) потребовали госпитализации в течение 12 месяцев. Из них 17 (18% от общего количества) пациентов требовали госпитализаций по причине сердечной недостаточности. Госпитализаций по причине всех причин и по причине сердечной недостаточности было значительно больше в группе ИБС (общее количество госпитализаций в группе 37 vs 20, по причине ХСН 17 vs 5). По сравнению с годом, предшествовавшим имплантации оптимайзера отмечалось меньшее количество госпитализаций в обеих группах (общее количество госпитализаций в группе ИБС 73 vs

37 в группе НИБС 52 vs 20 для всех пациентов и 59 vs 37 в группе ИБС и 41 vs 20 в группе НИБС для прошедших 12-месячное наблюдение).

Результаты обследований и динамика по сравнению с исходными параметрами представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика ЭхоКГ показателей, клинических проявлений сердечной недостаточности и анализа крови NTproBNP

	Исходно (N = 91)	Через 12 месяцев (N = 69)	Значение p до и после
NYHA, Median [25th; 75th]	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,0002
Дистанция ТШХ, Median [25th; 75th]	325 [290; 380]	402 [325; 448]	< 0,0001
КДР, Median [25th; 75th]	69,0 [64,0; 73,0]	65,0 [60,8; 70,2]	0,0982
КСР, Median [25th; 75th]	57,0 [51,0; 64,0]	52,5 [48,0; 62,5]	0,0316
КДО, Mean (SD)	220 [194; 277]	220 [177; 250]	0,8983
КСО, Median [25th; 75th]	154 [134; 200]	140 [110; 173]	0,0815
ФВ, Median [25th; 75th]	30,0 [25,8; 34,0]	35,0 [29,0; 41,0]	0,0001
NTproBNP_checked, Median [25th; 75th]	2095 [1106; 4460]	975 [528; 2042]	0,0047

27 пациентов уменьшили ФК NYHA на 1 или более, медиана ФК через 12 месяцев составила 2, 4 пациента ухудшились на 1 ФК, остальные остались в том же ФК.

По данным теста шестиминутной ходьбы пациенты имели значимый прирост с первого визита, который оставался значимым в течение 12 месяцев (325 [290; 380] → 402 [325; 448], $p < 0,0001$).

Следует отметить, что при анализе динамики в первый амбулаторный визит пациенты демонстрировали тенденцию к более выраженному эффекту по сравнению с последующими визитами, но статистической разницы между точками на 2-й, 6-й и 12-й месяцы не было (Рисунок 18).

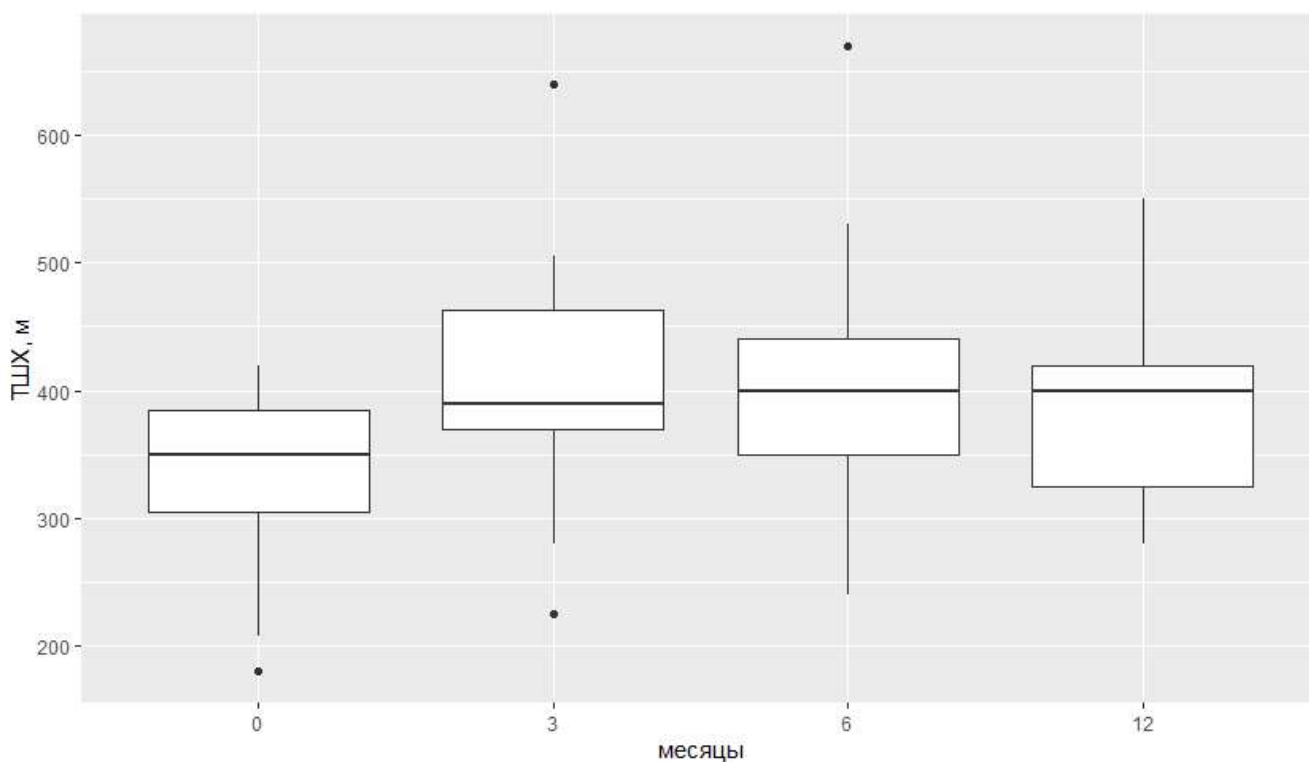


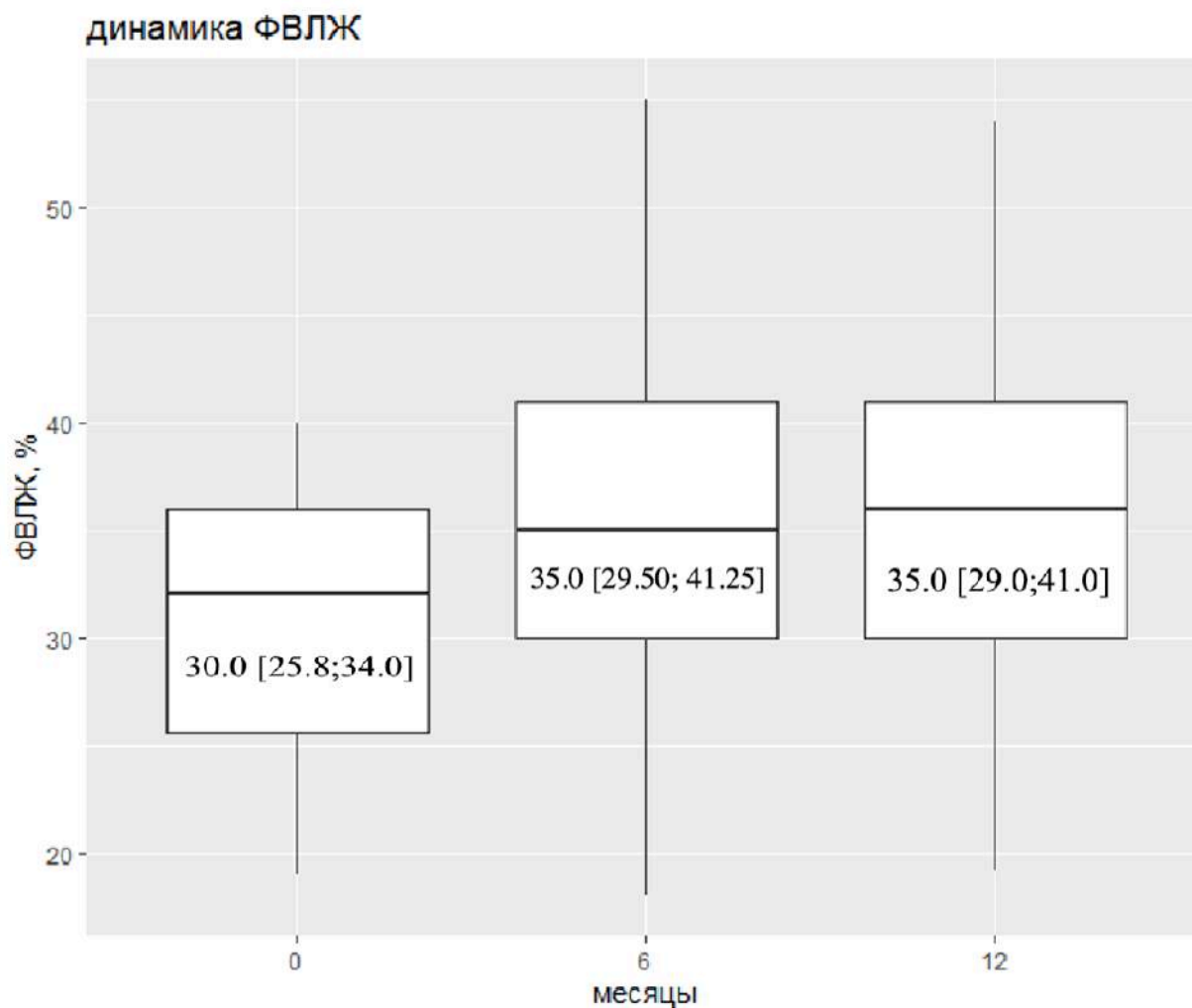
Рисунок 18 – Динамика ТШХ на 2-й, 6-й и 12-й месяцы после имплантации оптимайзера. Данная динамика отмечалась в обеих группах и статистически не отличалась

При оценке эхокардиографических параметров обращает на себя внимание увеличение ФВ через 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным.

При сравнении групп ишемической и неишемической этиологии отмечается значимая разница.

В группе ИБС значимой динамики ФВ ЛЖ не отмечалось (32,0 [30,0; 35,5] → 32,5 [27,0; 40,0], $p = 0,4227$).

В группе неишемической этиологии отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ через 6 месяцев после имплантации. Этот прирост сохранялся и через 12 месяцев (28,0 [24,4; 33,2] → 36,0 [31,0; 43,0], $p < 0,001$).



Значение p для значимости динамики ФВ ЛЖ исходно через 6 и 12 месяцев

	ФВЛЖ исходно	ФВЛЖ_12
ФВЛЖ через 12 м	0.0021	-
ФВЛЖ через 6 м	0.0029	0.8057

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка(%)

Рисунок 19 – Динамика ФВЛЖ на 6-й и 12-й месяц после имплантации оптимайзера

Динамика ФВ ЛЖ в группах представлена на Рисунке 20.

Аналогично с ФВ ЛЖ, линейные размеры ЛЖ значительно уменьшились в группе ишемической этиологии.

Динамика уровня натриуретического пептида BNP и N-концевого пропептида натриуретического пептида также отличалась между группами и достигла значимости в группе ишемической этиологии.

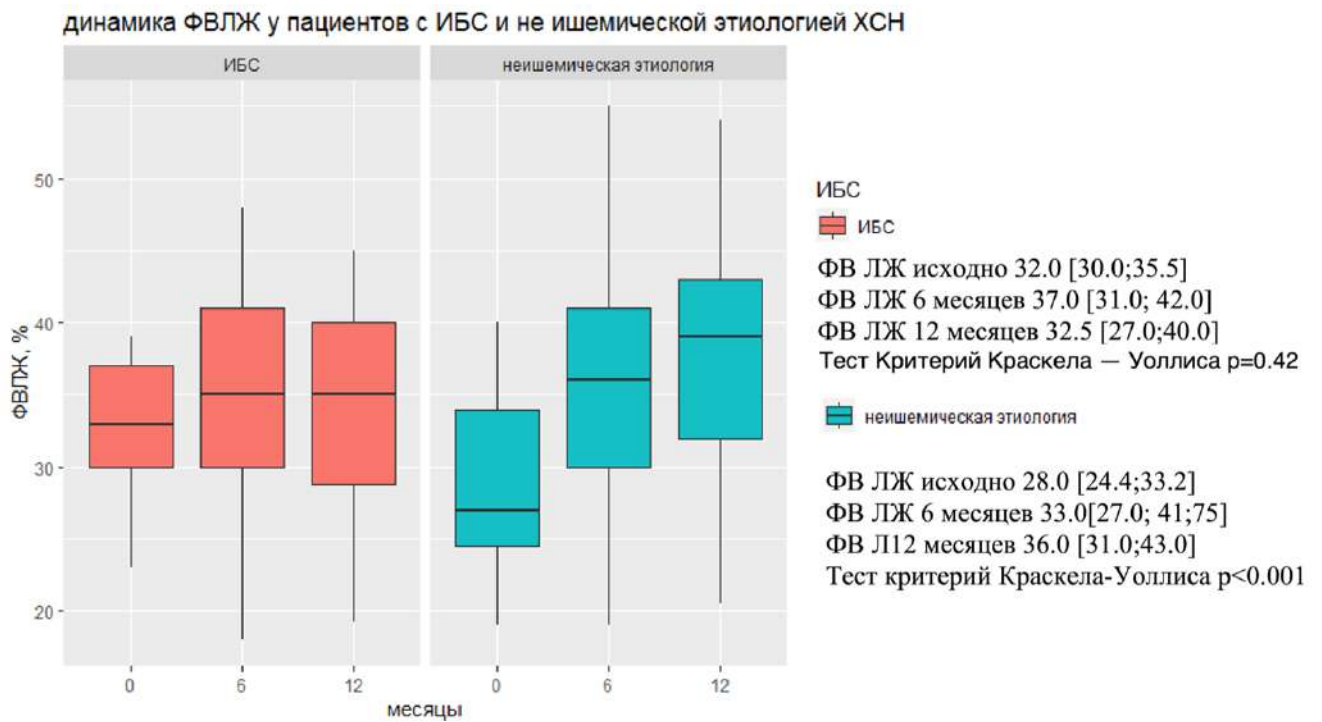


Рисунок 20 – Динамика ФВ ЛЖ после имплантации оптимайзера в группах ишемической и неишемической этиологии ХСН

В Таблицах 3.4, А и Б, представлены динамика клинических, лабораторных и ЭхоКГ параметров в двух группах.

Таблица 13 – Динамика ЭхоКГ показателей, клинических проявлений сердечной недостаточности и анализа крови NTproBNP в группах с ишемической (А) и неишемической (Б) этиологией сердечной недостаточности, и сравнение динамики этих показателей (В)

А

	ИБС до N = 43	ИБС после N = 36	Значение p
NYHA, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,25]	0,0674
Исходный ТШХ, Median [25th; 75th]	330 [300; 380]	405 [350; 442]	0,0019

Продолжение таблицы 13

КДР, Median [25th; 75th]	65,0 [62,0; 71,2]	65,0 [60,0; 69,2]	0,9394
КСР, Median [25th; 75th]	54,0 [50,0; 59,0]	51,0 [48,0; 59,0]	0,9087
КДО, Mean (SD)	219 [186; 266]	232 [195; 258]	0,0519
КСО, Median [25th; 75th]	142 [122; 169]	150 [110; 174]	0,2657
ФВ, Median [25th; 75th]	32,0 [30,0; 35,5]	32,5 [27,0; 40,0]	0,5080
NTproBNP, Median [25th; 75th]	1960 [1000; 3668]	1064 [582; 2112]	0,2098

Б

	НИБС до N = 48	НИБС после N = 33	Значение p
НУНА, Median [25th; 75th]	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,0005
Исходный ТШХ, Median [25th; 75th]	310 [285; 375]	400 [318; 485]	0,0010
КДР, Median [25th; 75th]	69,0 [65,5; 74,0]	65,5 [61,8; 72,2]	0,0350
КСР, Median [25th; 75th]	60,0 [54,5; 65,0]	53,0 [48,5; 63,0]	0,0058
КДО, Mean (SD)	240 [200; 288]	207 [172; 242]	0,0543
КСО, Median [25th; 75th]	173 [138; 209]	123 [114; 173]	0,0014
ФВ, Median [25th; 75th]	28,0 [24,4; 33,2]	36,0 [31,0; 43,0]	< 0,0001
NTproBNP_checked, Median [25th; 75th]	2294 [1224; 4966]	798 [428; 1935]	0,0067

В

	НИБС	ИБС	p, over-all
Процент эффективной стимуляции, Median [25th; 75th]	94,9 [89,2; 99,6]	92,9 [82,0; 95,0]	0,047
Delta ФК НУНА, Median [25th; 75th]	-0,50 [-1,00; 0,00]	0,00 [-1,00; 0,00]	0,191
Delta ТШХ, Mean (SD)	91,0 (95,9)	68,3 (92,5)	0,430
Delta ФВ, Mean (SD)	7,97 (7,67)	0,97 (6,71)	< 0,001
Delta NTproBNP, Median [25th; 75th]	-680,75 [-2670,25; 11,2]	-54,00 [-1185,25; 216]	0,141
Смерть, N (%)	8 (16,7%)	6 (14,3%)	0,984
Госпитализаций в год factor, N (%)	35 (76,1%)	32 (76,2%)	1,000

Интраоперационные электрофизиологические параметры

Морфология спайка желудочкового сокращения была известна для 44 (из них 12 пациентов с фрагментированным спайком) пациентов. В корреляционном анализе фрагментированный спайк сокращения на LS-электроре не показали значимой корреляции с увеличением фракции выброса ($p = 0,054$) и динамикой дистанции шестиминутной ходьбы ($p = 0,33$ соответственно).

3.6 Эффективность терапии

При анализе эффективности пациенты были разделены на группы в зависимости от динамики ФК NYHA. Пациенты были разделены для анализа на группы улучшившихся, стабильных и ухудшившихся/умерших через 1 год пациентов.

Таблица 14 – Распределение пациентов на группы в зависимости от динамика ФК NYHA

Динамика ФК NYHA	-3	-2	-1	0	+1	+2
Количество пациентов	1	4	22	33	3	1

Пациенты, ухудшившиеся или умершие в течение 1 года имели более выраженные симптомы сердечной недостаточности, большие размеры камер сердца, более выраженные регургитации на митральном, трикуспидальном и аортальном клапане и более выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 15 – По группам в зависимости от клинического течения (группа стабильного течения или улучшения и группа ухудшившихся или умерших пациентов).

	[ALL] N = 77	Улучшение или стабильное течение N = 60	Ухудшение/смерть N = 17	<i>p.overall</i>	N
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Процент мужчин, N (%)	65 (84,4%)	50 (83,3%)	15 (88,2%)	0,716	77
Возраст, Median [25th; 75th]	62,0 [57,0; 67,0]	61,5 [56,5; 66,0]	64,0 [57,0; 67,0]	0,559	77

Продолжение таблицы 15

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
ИМТ, Mean (SD)	29,1 (4,43)	29,4 (4,44)	28,1 (4,41)	0,300	76
Начало ХСН лет, Median [25th; 75th]	3,00 [1,00; 6,00]	4,00 [1,00; 6,00]	3,00 [0,00; 5,00]	0,295	77
ИБС, N (%):				0,855	77
– ИБС	37 (48,1%)	28 (46,7%)	9 (52,9%)		
– ишемиическая этиология	40 (51,9%)	32 (53,3%)	8 (47,1%)		
Артериальная гипертония, N (%)	52 (67,5%)	42 (70,0%)	10 (58,8%)	0,565	77
СД/НТГ, N (%)	25 (32,5%)	22 (36,7%)	3 (17,6%)	0,236	77
Хроническая болезнь почек, N (%)	10 (13,0%)	5 (8,33%)	5 (29,4%)	0,037	77
Тип ФП, N (%):				0,278	77
– пароксизмальная	36 (46,8%)	27 (45,0%)	9 (52,9%)		
– персистирующая	3 (3,90%)	2 (3,33%)	1 (5,88%)		
– нет ФП	12 (15,6%)	12 (20,0%)	0 (0,00%)		
– постоянная и длительно персистирующая	26 (33,8%)	19 (31,7%)	7 (41,2%)		
заболевания легких, N (%)	21 (29,2%)	14 (25,5%)	7 (41,2%)	0,233	72
ИКД_в_конце_наблюдения, N (%)	32 (41,6%)	26 (43,3%)	6 (35,3%)	0,753	77
САД, Median [25th; 75th]	110 [105; 120]	110 [105; 120]	115 [104; 120]	0,516	76
ДАД, Median [25th; 75th]	70,0 [65,8; 74,5]	70,0 [67,2; 74,5]	70,0 [64,5; 71,5]	0,794	76
ЧЖС, Median [25th; 75th]	76,0 [70,0; 84,2]	75,5 [69,5; 80,5]	80,0 [73,5; 91,0]	0,144	76
Одышка, N (%)	75 (98,7%)	59 (98,3%)	16 (100%)	1,000	76
Любые отеки, N (%)	26 (34,2%)	17 (28,3%)	9 (56,2%)	0,073	76
Отеки выше голени, N (%)	2 (2,63%)	1 (1,67%)	1 (6,25%)	0,376	76
ортопноэ, N (%): 0	76 (100%)	60 (100%)	16 (100%)		76
Хрипы в легких, N (%)	15 (19,7%)	10 (16,7%)	5 (31,2%)	0,290	76
Увеличение печени, N (%)	22 (28,9%)	19 (31,7%)	3 (18,8%)	0,370	76
NYHA, Median [25th; 75th]	3,00 [2,00; 3,00]	2,50 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,193	77
исходный_6_мин_тест, Median [25th; 75th]	340 [300; 380]	334 [300; 378]	345 [300; 390]	0,624	70

Продолжение таблицы 15

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Наличие_госпитализации_12_до_импл, N (%)	55 (73.3%)	41 (70.7%)	14 (82.4%)	0,375	75
ПЗР_ЛП, Mean (SD)	49,0 (6,05)	48,5 (5,38)	50,7 (8,05)	0,321	75
Объем ЛП, Median [25th; 75th]	120 [90,2; 135]	115 [88,0; 127]	135 [124; 161]	0,003	70
КДР, Median [25th; 75th]	68,0 [64,0; 72,8]	66,0 [63,5; 72,0]	71,0 [68,0; 77,2]	0,057	75
КСР, Median [25th; 75th]	57,0 [51,0; 63,0]	56,5 [50,2; 61,0]	60,0 [55,5; 68,0]	0,040	73
КДО, Mean (SD)	235 (65,7)	231 (65,2)	250 (67,6)	0,337	71
КСО, Median [25th; 75th]	155 [134;202]	151 [130;200]	170 [140;209]	0,332	71
ФВ, Mean (SD)	30,2 (5,59)	30,4 (5,58)	29,5 (5,74)	0,538	77
СДЛА, Median [25th; 75th]	40,0 [30,0; 51,5]	40,0 [29,0; 48,0]	50,0 [40,0; 61,0]	0,034	62
ПЗР ПЖ, Median [25th; 75th]	32,0 [28,0; 36,0]	30,0 [28,0; 35,0]	35,0 [31,9; 37,0]	0,072	73
Аортальная регургитация, Median [25th; 75th]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,25]	0,027	76
Протез, Median [25th; 75th]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,314	77
Митральная регургитация, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,028	75
Трикуспидальная регургитация, Median [25th; 75th]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	0,006	76
Креатинин(мг/дл), Median [25th; 75th]	1,07 [0,87; 1,28]	1,04 [0,88; 1,22]	1,12 [0,87; 1,54]	0,347	77
СКФ, Median [25th; 75th]	73,4 [59,0; 91,2]	73,4 [59,2; 100]	70,2 [57,8; 84,6]	0,507	72
иАПФ, N (%)	43 (55,8%)	35 (58,3%)	8 (47,1%)	0,583	77
иАПФ целевая, N (%)	1 (1,30%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	1,000	77
АРА, N (%)	8 (10,4%)	5 (8,33%)	3 (17,6%)	0,390	77
АРА целевая, N (%): 0	77 (100%)	60 (100%)	17 (100%)	,	77
АРНИ, N (%)	21 (27,3%)	17 (28,3%)	4 (23,5%)	0,759	77
АРНИ целевая, N (%)	1 (1,30%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	1,000	77
иАПФ/АРА/АРНИ, N (%)	72 (93,5%)	57 (95,0%)	15 (88,2%)	0,566	77
Бета-блокаторы, N (%)	69 (89,6%)	54 (90,0%)	15 (88,2%)	1,000	77

Продолжение таблицы 15

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Бета-Блокаторы целевая, N (%)	14 (18,2%)	12 (20,0%)	2 (11,8%)	0,492	77
АМКР, N (%)	72 (93,5%)	55 (91,7%)	17 (100%)	0,335	77
Дигоксин, N (%)	21 (27,3%)	17 (28,3%)	4 (23,5%)	0,759	77
Петлевые диуретики, N (%)	72 (93,5%)	56 (93,3%)	16 (94,1%)	1,000	77
Амиодарон, N (%)	23 (29,9%)	16 (26,7%)	7 (41,2%)	0,393	77
Сотолол, N (%)	3 (3,90%)	3 (5,00%)	0 (0,00%)	0,573	77
Антагонисты СА, N (%)	4 (5,33%)	3 (5,17%)	1 (5,88%)	1,000	75
SGLT2, N (%)	3 (3,90%)	3 (5,00%)	0 (0,00%)	0,573	77
Антикоагулянты, N (%)	66 (85,7%)	51 (85,0%)	15 (88,2%)	1,000	77
Статины, N (%)	46 (59,7%)	34 (56,7%)	12 (70,6%)	0,451	77
Антиагреганты, N (%)	13 (16,9%)	12 (20,0%)	1 (5,88%)	0,277	77
Недавнее начало АРНИ, N (%)	16 (20,8%)	13 (21,7%)	3 (17,6%)	0,747	77
Начало терапии ХСН, N (%):				0,212	77
Более года	51 (66,2%)	41 (68,3%)	10 (58,8%)		
нет данных	5 (6,49%)	5 (8,33%)	0 (0,00%)		
В год имплантации	21 (27,3%)	14 (23,3%)	7 (41,2%)		
<i>NTproBNP, Median [25th; 75th]</i>	2198 [1216; 4722]	1642 [1042; 4288]	5260 [2564; 8814]	0,002	71
центры, N (%):				0,713	77
ГНИЦ	37 (48,1%)	30 (50,0%)	7 (41,2%)		
РКНПК	40 (51,9%)	30 (50,0%)	10 (58,8%)		
Процент стимуляции 2/6 месяцев, Median [25th; 75th]	89,2 [77,1; 97,6]	89,0 [77,4; 97,0]	91,3 [52,2; 98,5]	0,778	52
Более 90 процентов стимуляции 2/6 месяцев, N (%):				0,694	52
>90	25 (48,1%)	21 (46,7%)	4 (57,1%)		
менее 90	27 (51,9%)	24 (53,3%)	3 (42,9%)		
Процент стимуляции 12 месяцев, Median [25th; 75th]	93,8 [84,8; 99,0]	93,8 [85,7; 99,0]	67,0 [66,8; 83,0]	0,351	59
Более 90 процентов стимуляции 12 месяцев, N (%):				0,220	59
– более 90	40 (67,8%)	39 (69,6%)	1 (33,3%)		
– менее 90	19 (32,2%)	17 (30,4%)	2 (66,7%)		

3.7 Выделение «супер-ответчиков»

При сравнении пациентов, уменьшивших ФК NYHA со стабильными пациентами обращают на себя внимание те же особенности: пациенты, показавшие уменьшение ФК NYHA имели более выраженные симптомы сердечной недостаточности и большие размеры камер сердца. При этом они имели дистанцию ТШХ, параметры объемов левых камер сердца и ФВ ЛЖ аналогичные пациентам, которые ухудшились или умерли. При этом они имели значительно меньший уровень NTproBNP и менее выраженные регургитации на клапанах.

Так называемая группа «супер-ответчиков» показала значительный прирост дистанции ТШХ, ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер сердца и уровня NTproBNP.

Таблица 16 – Основные характеристики пациентов в группах, улучшивших показатель NYHA на I или более ФК NYHA и тех, кто оставался стабильных по проявлениям НК.

	<i>[ALL] N = 64</i>	<i>Стабильные N = 37</i>	<i>Кому стало лучше N = 27</i>	<i>p.overall</i>	<i>N</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Процент мужчин, N (%)	54 (84,4%)	31 (83,8%)	23 (85,2%)	1,000	64
Возраст, Median [25th; 75th]	61,5 [56,5;66,2]	61,0 [55,0;66,0]	62,0 [57,0;66,5]	0,860	64
ИМТ, Median [25th; 75th]	28,8 [26,4; 31,5]	29,8 [26,5; 32,1]	28,1 [26,5; 30,7]	0,148	64
Начало ХСН, Median [25th; 75th]	3,50 [1,00; 6,00]	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [1,00; 8,00]	0,763	64
ИБС, N (%):				0,424	64
ИБС	31 (48,4%)	20 (54,1%)	11 (40,7%)		
неишемическая этиология	33 (51,6%)	17 (45,9%)	16 (59,3%)		
Инфаркт в анамнезе, N (%):				0,424	64
Артериальная гипертензия, N (%)	46 (71,9%)	29 (78,4%)	17 (63,0%)	0,283	64
Хроническая болезнь почек, N (%)	7 (10,9%)	5 (13,5%)	2 (7,41%)	0,687	64
СД/НТГ, N (%)	23 (35,9%)	14 (37,8%)	9 (33,3%)	0,915	64

Продолжение таблицы 16

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Тип ФП, N (%):				0,248	64
пароксизмальная	29 (45,3%)	18 (48,6%)	11 (40,7%)		
персистирующая	3 (4,69%)	2 (5,41%)	1 (3,70%)		
Процент мужчин, N (%)	54 (84,4%)	31 (83,8%)	23 (85,2%)	1,000	64
Возраст, Median [25th; 75th]	61,5 [56,5; 66,2]	61,0 [55,0; 66,0]	62,0 [57,0; 66,5]	0,860	64
ИМТ, Median [25th; 75th]	28,8 [26,4; 31,5]	29,8 [26,5; 32,1]	28,1 [26,5; 30,7]	0,148	64
Начало ХСН, Median [25th; 75th]	3,50 [1,00; 6,00]	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [1,00; 8,00]	0,763	64
ИБС, N (%):				0,424	64
ИБС	31 (48,4%)	20 (54,1%)	11 (40,7%)		
Неишемическая этиология	33 (51,6%)	17 (45,9%)	16 (59,3%)		
Инфаркт в анамнезе, N (%):				0,424	64
Артериальная гипертония, N (%)	46 (71,9%)	29 (78,4%)	17 (63,0%)	0,283	64
СД/НТГ, N (%)	23 (35,9%)	14 (37,8%)	9 (33,3%)	0,915	64
Хроническая болезнь почек, N (%)	7 (10,9%)	5 (13,5%)	2 (7,41%)	0,687	64
Тип ФП, N (%):				0,248	64
пароксизмальная	29 (45,3%)	18 (48,6%)	11 (40,7%)		
персистирующая	3 (4,69%)	2 (5,41%)	1 (3,70%)		
нет ФП	12 (18,8%)	9 (24,3%)	3 (11,1%)		
постоянная и длительно персистирующая	20 (31,2%)	8 (21,6%)	12 (44,4%)		
Заболевания легких, N (%)	16 (27,1%)	9 (25,7%)	7 (29,2%)	1,000	59
Исходно ИКД, N (%)	17 (26,6%)	14 (37,8%)	3 (11,1%)	0,035	64
ИКД в конце наблюдения, N (%)	29 (45,3%)	17 (45,9%)	12 (44,4%)	1,000	64
Исходно СРТ, N (%)	6 (9,38%)	5 (13,5%)	1 (3,70%)	0,233	64
СРТ в конце наблюдения, N (%)	7 (10,9%)	5 (13,5%)	2 (7,41%)	0,687	64
ИКД вторичная профилактика, N (%)	3 (8,33%)	2 (9,09%)	1 (7,14%)	1,000	36
САД, Median [25th; 75th]	110 [105; 120]	115 [110; 124]	110 [100; 110]	0,010	64
ДАД, Median [25th; 75th]	70,0 [67,5; 74,5]	70,0 [70,0; 80,0]	70,0 [60,0; 70,0]	0,213	64

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
ЧЖС, Median [25th; 75th]	75,5 [70,0; 82,5]	74,0 [70,0; 80,0]	78,0 [72,0; 84,5]	0,215	64
Одышка, N (%)	63 (98,4%)	36 (97,3%)	27 (100%)	1,000	64
Любые отеки, N (%)	19 (29,7%)	11 (29,7%)	8 (29,6%)	1,000	64
Отеки выше голени, N (%)	2 (3,12%)	2 (5,41%)	0 (0,00%)	0,485	64
ортопноэ, N (%): 0	64 (100%)	37 (100%)	27 (100%)	,	64
Хрипы в легких, N (%)	11 (17,2%)	7 (18,9%)	4 (14,8%)	0,741	64
Увеличение печени, N (%)	21 (32,8%)	11 (29,7%)	10 (37,0%)	0,730	64
NYHA, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,50; 3,00]	<0,001	64
исходный_6_мин_тест, Median [25th; 75th]	340 [300; 388]	350 [310; 392]	305 [272; 348]	0,017	58
Госпитализаций в год до имплантации, N (%):				0,028	62
0	18 (29,0%)	12 (34,3%)	6 (22,2%)		
1	23 (37,1%)	12 (34,3%)	11 (40,7%)		
2	15 (24,2%)	11 (31,4%)	4 (14,8%)		
3	3 (4,84%)	0 (0,00%)	3 (11,1%)		
4	3 (4,84%)	0 (0,00%)	3 (11,1%)		
наличие_госпитализации 12 до имплантации, N (%)	44 (71,0%)	23 (65,7%)	21 (77,8%)	0,450	62
ПЗР ЛП, Mean (SD)	48,4 (5,26)	47,3 (5,44)	50,0 (4,62)	0,035	63
Объем ЛП, Mean (SD)	111 (33,1)	105 (28,9)	121 (37,2)	0,083	58
КДР, Median [25th; 75th]	66,0 [63,5; 72,0]	65,0 [62,0; 71,0]	68,5 [66,0; 72,0]	0,111	63
КСР, Median [25th; 75th]	57,0 [50,2; 61,0]	54,0 [50,0; 63,0]	57,0 [55,0; 61,0]	0,167	62
КДО, Mean (SD)	229 (63,9)	217 (71,2)	246 (47,4)	0,060	59
КСО, Median [25th; 75th]	148 [130; 196]	135 [118; 186]	169 [146; 193]	0,036	64
ФВ, Mean (SD)	30,6 (5,46)	31,3 (5,52)	29,6 (5,33)	0,236	53
СДИА, Median [25th; 75th]	40,0 [29,0; 50,0]	38,0 [28,0; 47,0]	41,0 [35,0; 52,0]	0,226	61
ПЗР_ПЖ, Median [25th; 75th]	30,0 [28,0; 35,0]	30,0 [27,0; 34,0]	32,0 [29,0; 38,0]	0,156	64
АоР, Median [25th; 75th]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,546	64
Протез, Median [25th; 75th]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,506	64

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
Мрегур, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	0,153	64
Трегур, Median [25th; 75th]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	0,211	64
Креатинин мг,дл, Median [25th; 75th]	1,06 [0,88; 1,26]	1,04 [0,87; 1,26]	1,08 [0,93; 1,27]	0,734	60
СКФ только цифр, Median [25th; 75th]	73,4 [59,0; 92,0]	73,1 [60,9; 87,7]	75,0 [55,3; 97,0]	0,881	64
иАПФ, N (%)	35 (54,7%)	21 (56,8%)	14 (51,9%)	0,893	64
иАПФ целевая, N (%)	1 (1,56%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)	0,411	64
АРА, N (%)	6 (9,38%)	2 (5,41%)	4 (14,8%)	0,402	64
АРА целевая, N (%): 0	64 (100%)	37 (100%)	27 (100%)	,	64
АРНИ любая доза, N (%)	20 (31,2%)	12 (32,4%)	8 (29,6%)	1,000	64
Бета блокаторы, N (%)	58 (90,6%)	33 (89,2%)	25 (92,6%)	0,694	64
ARNI целевая, N (%)	1 (1,56%)	1 (2,70%)	0 (0,00%)	1,000	64
иАПФ/АРА/АРНИ, N (%)	61 (95,3%)	35 (94,6%)	26 (96,3%)	1,000	64
Бета-блокаторы целевая, N (%)	13 (20,3%)	4 (10,8%)	9 (33,3%)	0,058	64
АМКР, N (%)	59 (92,2%)	33 (89,2%)	26 (96,3%)	0,390	64
АМКР целевая, N (%)	40 (62,5%)	19 (51,4%)	21 (77,8%)	0,058	64
тройная_терапия, N (%)	52 (81,2%)	29 (78,4%)	23 (85,2%)	0,715	64
дигоксин, N (%)	19 (29,7%)	7 (18,9%)	12 (44,4%)	0,054	64
петлевые_диуретики, N (%)	60 (93,8%)	35 (94,6%)	25 (92,6%)	1,000	64
амиодарон, N (%)	17 (26,6%)	9 (24,3%)	8 (29,6%)	0,851	64
сотолол, N (%)	3 (4,69%)	3 (8,11%)	0 (0,00%)	0,261	64
антикоагулянты, N (%)	55 (85,9%)	30 (81,1%)	25 (92,6%)	0,282	64
антикоагулянты_ритм, N (%):				0,468	64
Синус антикоагулянты	3 (4,69%)	2 (5,41%)	1 (3,70%)		
Синус нет антикоагулянтов	9 (14,1%)	7 (18,9%)	2 (7,41%)		
ФП антикоагулянты	52 (81,2%)	28 (75,7%)	24 (88,9%)		
Антагонисты СА, N (%)	3 (4,84%)	2 (5,56%)	1 (3,85%)	1,000	62
SGLT2, N (%)	3 (4,69%)	1 (2,70%)	2 (7,41%)	0,553	64
статины, N (%)	38 (59,4%)	23 (62,2%)	15 (55,6%)	0,784	64
антиагреганты, N (%)	12 (18,8%)	8 (21,6%)	4 (14,8%)	0,715	64

Продолжение таблицы 16

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Недавнее начало АРНИ, N (%)	15 (23,4%)	9 (24,3%)	6 (22,2%)	1,000	64
Therapy start, N (%):				0,909	64
Более года	44 (68,8%)	26 (70,3%)	18 (66,7%)		
нет данных	5 (7,81%)	3 (8,11%)	2 (7,41%)		
Этот год	15 (23,4%)	8 (21,6%)	7 (25,9%)		
NTproBNP, Median [25th; 75th]	1728 [1095; 4444]	1685 [1100;4004]	2192 [958;4664]	0,773	59
центры, N (%):				0,613	64
ГНИЦ	32 (50,0%)	20 (54,1%)	12 (44,4%)		
РКНПК	32 (50,0%)	17 (45,9%)	15 (55,6%)		
Процент стимуляции 2/6 месяцев, Median [25th; 75th]	89,0 [77,4; 97,5]	92,0 [80,0; 98,1]	83,4 [72,2; 89,7]	0,098	49
Процент стимуляции 2/6 месяцев, N (%):				0,066	49
>90	23 (46,9%)	19 (57,6%)	4 (25,0%)		
менее 90	26 (53,1%)	14 (42,4%)	12 (75,0%)		
Более 75 процентов стимуляции 2/6 месяцев, N (%)	38 (77,6%)	27 (81,8%)	11 (68,8%)	0,446	49
Процент эффективной стимуляции 12 месяцев, Median [25th; 75th]	93,8 [84,8; 99,0]	93,6 [84,7; 97,4]	93,8 [85,3; 99,3]	0,345	59
Процент стимуляции 12 месяцев, N (%):				0,756	59
>90	40 (67,8%)	22 (64,7%)	18 (72,0%)		
менее 90	19 (32,2%)	12 (35,3%)	7 (28,0%)		
Более 75 процентов стимуляции 12 месяцев, N (%)	47 (79,7%)	27 (79,4%)	20 (80,0%)	1,000	59
Передний инфаркт factor, N (%)	22 (34,4%)	15 (40,5%)	7 (25,9%)	0,342	64
Локализация инфаркта, N (%):				0,703	64
другая локализация	9 (14,1%)	5 (13,5%)	4 (14,8%)		
передний инфаркт	10 (15,6%)	7 (18,9%)	3 (11,1%)		
нет инфаркта	33 (51,6%)	17 (45,9%)	16 (59,3%)		
обширный инфаркт включающий переднюю стенку	12 (18,8%)	8 (21,6%)	4 (14,8%)		

Корреляции между динамикой ФВЛЖ и 6 минутного теста ходьбы и исходными характеристиками пациентов

Были проанализированы какие из базовых количественных переменных (а также процент стимуляции со 2-го по 6-й месяц и с 6-го по 12-й месяцы (как параметры, отражающие эффективность проведения МСС) имеют статистически значимую корреляцию с динамикой ФВЛЖ и с динамикой 6-минутного теста ходьбы.

Показатели корреляция с которыми оценивалась: процент эффективной стимуляции на промежуточном визите и через 12 месяцев после имплантации, возраст, ИМТ, время от постановки диагноза ХСН, исходные систолическое АД, диастолическое АД, частота сердечных сокращений, Функциональный класс ХСН по NYHA, результат исходного теста 6 минутной ходьбы, передне-задний размер и объем левого предсердия, диастолические и систолические размеры и объемы левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, передне-задний размер правого желудочка, степень аортальной регургитации, концентрация креатинина, уровень скорость клубочковой фильтрации, NTproBNP.

Статистически значимые корреляции были выявлены между дельтой ФВЛЖ:

- 1) и показателем процент_эффективной_стимуляции_12, $r = 0,33$, $p = 0,0108$;
- 2) и Креатинином (мг/дл), $r = -0,33$, $p = 0,0056$;
- 3) и СКФ, $r = 0,37$, $p = 0,0027$.

Таблица 17 – Сравнение динамики функциональных показателей через 12 месяцев после имплантации устройств в группах стабильных пациентов и тех, чей ФК по NYHA улучшился на 1 ФК или более

	[ALL] N = 64	Не хуже N = 37	Улучшились N = 27	p,overall	N
ПЗР_ПЖ_12, Median [25th; 75th]	30,0 [28,0; 34,0]	30,0 [28,0; 34,5]	29,2 [28,0; 32,5]	0,699	59
объем_ЛП_12, Median [25th; 75th]	100 [82,5; 144]	110 [90,0; 142]	97,5 [76,2; 154]	0,705	55
КДР_12, Median [25th; 75th]	65,0 [61,0; 70,5]	65,5 [61,0; 70,2]	65,0 [60,5; 70,0]	0,611	63
КСР_12, Mean (SD)	54,7 (9,83)	56,2 (9,54)	52,6 (10,00)	0,145	63
КДО_12, Median [25th; 75th]	220 [177; 250]	220 [180; 250]	218 [168; 240]	0,159	64

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
KCO_12, Median [25th; 75th]	136 [110; 165]	140 [110; 175]	129 [104; 163]	0,314	64
ФВ_12, Mean (SD)	35,5 (7,96)	34,3 (7,43)	37,1 (8,50)	0,177	64
ПЗР_ПЖ_12, Median [25th; 75th]	30,0 [28,0; 34,0]	30,0 [28,0; 34,5]	29,2 [28,0; 32,5]	0,699	59
МРегур_12, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,885	60
Трегур_12, Median [25th; 75th]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	0,722	59
NTproBNP_fin_checked, Median [25th; 75th]	980 [492; 2036]	1008 [727; 2497]	792 [391; 1518]	0,079	54
ТШХ_12, Mean (SD)	406 (90,9)	361 (68,1)	445 (91,4)	0,001	47
НУНА_12, Median [25th; 75th]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [1,00; 2,00]	< 0,001	64
delta_НУНА, Median [25th; 75th]	0,00 [-1,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	-1,00 [-1,00; -1,00]	< 0,001	64
delta_6_мин_тест, Mean (SD)	83,3 (96,9)	16,8 (62,6)	142 (83,6)	< 0,001	45
delta_ФВ, Mean (SD)	4,91 (7,35)	3,04 (6,22)	7,47 (8,10)	0,022	64
delta_BNP, Median [25th; 75th]	-349,00 [-1462,00; 152]	-52,00 [-936,00; 221]	-909,75 [-3208,75; -92,00]	0,050	51

Статистически значимые корреляции была выявлена между дельтой 6-минутного теста ходьбы

- 1) и исходным 6-минутным тестом ходьбы, $r = -0,35$, $p = 0,0180$;
- 2) и исходным КДО, $r = 0,31$, $p = 0,0475$;
- 3) и исходной ФВЛЖ, $r = -0,30$, $p = 0,0462$.

Статистически значимые корреляции были выявлены между процентом эффективной стимуляции в 12 месяцев

- 1) и процентом эффективной стимуляции в первые 6 месяцев, $r = 0,34$, $p = 0,0210$;
- 2) и дельтой ФВЛЖ, $r = 0,33$, $p = 0,0108$.

Анализ корреляции показывает о наличии слабых корреляции между дельтой ФВЛЖ и процентом эффективной стимуляции на 12-месячным визите, но подобной корреляции не было для дельты 6-минутного теста ходьбы. Также отмечались слабые корреляции дельты ФВЛЖ с уровнем креатинина и СКФ и дельты 6-минутного теста ходьбы с КДО и ФВЛЖ.

Кроме этого отмечалась слабая корреляция между дельтой б минутного теста ходьбы и дельтой ФВЛЖ ($r = 0,36$, $p = 0,0161$).

3.8 Предикторы эффективности терапии

Для определения предикторов увеличения ФВЛЖ было проведено построение многофакторных, линейных моделей с включением параметров, которые данным литературы могут быть связаны с эффектом МСС.

По данным первой модели неишемическая этиология ХСН и более высокий процент стимуляции были ассоциированы с увеличением ФВЛЖ через 12 месяцев. Данная модель описывала 23% изменчивости ФВЛЖ после имплантации оптимайзеров (Таблица X).

Таблица 18 – Многофакторная линейная регрессия для определения динамики ФВЛЖ

Переменная	B1	p
Процент эффективной стимуляции 12 месяцев	0,097	0,0232
Неишемическая этиология (в сравнение с ИБС)	5,870	0,0011

Примечание – B1 – коэффициент, показывающий насколько меняется зависимая переменная (в данном случае дельта ФВЛЖ), при изменении на единицу одной из независимых переменных (в данном случае процент эффективной стимуляции и неишемическая этиология ХСН). В случае если переменная является бинарной (к примеру, не ишемическая этиология ХСН vs ИБС) B1 отражает разницу в значениях зависимой переменной между этими вариантами. Скорректированный коэффициент детерминации 0,23, $p = 0,0002$

Так при увеличении процента стимуляции на 1% дельта ФВЛЖ увеличивается на 0,097%. У пациентов с неишемической этиологией ХСН дельта ФВЛЖ на 5,87% выше чем у пациентов с ИБС.

Коэффициент B1 ничего не говорит о наличие причина-следственных связях. Так большая дельта ФВЛЖ при большем проценте стимуляции необязательно говорит о том, что процент стимуляции влияет на обратное ремоделирование ЛЖ.

Добавление в модель исходных показателей NYHA и недавнего начала приема АРНИ, не увеличивало коэффициента детерминации, а добавление СКФ приводило к увеличению коэффициента детерминации до 31.

Модель, учитывавшая этиологию и интраоперационные параметры оказалась самой успешной в предсказании увеличения ФВ ЛЖ (Таблица 19), хотя наиболее значимым фактором в данной модели была этиология. Данная модель описывала 42% изменчивости ФВЛЖ после имплантации оптимайзеров.



Рисунок 21 – Распределение переменной процента эффективной стимуляции

Таблица 19 – Многофакторная линейная регрессия для определения динамики ФВЛЖ с включением туда интраоперационных параметров

Переменная	B1	p
Спайк на LS (фрагментарный в сравнение с монолитным)	-3,84	0,1129
Амплитуда сигнала на LS	0,256	0,1084
Неишемическая этиология	8,70	0,0002
<i>Примечание</i> – Скорректированный коэффициент детерминации 0,42 и p = 0,0002		

Было также проведено определения предикторов динамики дистанции ходьбы по данным 6 минутного теста ходьбы с использованием исходных

характеристик имеющих статистически значимую корреляцию с дельтой 6-минутного теста ходьбы.

При построении модели с исходными значениями 6 минутного теста ходьбы, КДО и ФВЛЖ только исходная дистанция ходьбы была ассоциирована со значениями 6-минутного теста через 12 месяцев после имплантации оптимайзеров (Таблица 20).

Меньшая исходная дистанция 6-минутного теста ходьбы была ассоциирована с большей динамикой 6-минутного теста ходьбы через 12 месяцев наблюдения. Добавление в модель исходных показателей NYHA и недавнего начала приема АРНИ, не увеличивало коэффициента детерминации.

Таблица 20 – Многофакторная линейная регрессия для определения динамики 6-минутного теста ходьбы

<i>Переменная</i>	B1	p
исходный_6_мин_тест	-0,587	0,0069
КДО ЛЖ	0,251	0,2997
ФВ ЛЖ	-2,41	0,3592
<i>Примечание</i> – Скорректированный коэффициент детерминации 0,20, p = 0,0096		

Тот факт, что чем ниже была исходная дистанция ходьбы, тем выше была дистанция ходьбы через 12 месяцев может быть объяснена как регрессией экстремальных показателей к среднему, так и истинно большим влиянием на пациентов, у кого толерантность к нагрузкам страдает больше.

Зависимость эффективности терапии от процента эффективной стимуляции

Были также определены переменные, ассоциированные с процентом эффективной стимуляции. В многофакторной линейной регрессии монолитный спайк желудочкового сигнала и отсутствие фибрилляции предсердий являлись значимыми

предикторами большего процента эффективной стимуляции (Таблица 21). Исключение из модели пола или количества ЖЭС снижали коэффициент детерминации. Добавление этиологии ХСН не увеличивало предсказательной способности модели.

Таблица 21 – Многофакторная линейная регрессия для определения процента эффективной стимуляции

Переменная	B1	p
ЖЭС (увеличение на 100 ЖЭС)	0,009	0,4391
Спайк на LS (фрагментарный в сравнение с монолитным)	-23,25	0,0011
Наличие ФП	-13,45	0,0440
Процент мужчин	12,62	0,2440
<i>Примечание</i> – Скорректированный коэффициент детерминации 0,33, p = 0,068		

3.9 Отдельные категории пациентов: пациенты старше 65 лет

В исследуемой популяции 33 пациента были старше 65 лет. Медиана возраста пациентов составила 69 (66–71) лет, 27 из них (81%) были мужчины. У двадцати пяти пациентов (87,5%) причинами развития СН была ишемическая болезнь сердца (ИБС). На момент имплантации устройства МСС у пятнадцати пациентов (45%) имели ранее имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. Характеристики пациентов представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Характеристики пациентов старше 65 лет с имплантированными системами МСС

	<i>Baseline</i>
Пациентов включено	33
Возраст Median [25th; 75th] (лет)	69 [66; 71]
Мужчины n (%)	27(81%)
ИБС n (%)	25(87,5%)
<i>1</i>	<i>2</i>
Артериальная гипертензия n (%)	26 (93,75%)
Фибрилляция предсердий n (%)	29 (81,25%)
ФК по NYHA Median [25th; 75th]	3 [2;3]
	<i>Baseline</i>
Индекс массы тела Median [25th; 75th]	28,1 [25,28; 31,28]
ФВ ЛЖ Median [25th; 75th]	30 [27; 33,5]
Средняя дистанция ТШХ Median [25th; 75th]	302 [257,5; 372,5]
NTproBNP пг/мл Median [25th; 75th]	2284 [1170; 6070]
Получаемая терапия	
Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ n (%)	32 (96%)
Бета-блокаторы (%)	31 (93%)
Антагонисты минералокортикоидов (%)	32 (96%)
Дигоксин (%)	6 (18%)
Амиодарон (%)	9 (27%)

12-месячная смертность в данной группе составила 6 пациентов (18%), 4 – по сердечно-сосудистым причинам. Ожидаемая смертность в этой группе по данным шкал составляла 25% по Maggie, и 11,15% по Barcelona bio-hf v2. Остальные пациенты завершили наблюдение и показали результаты, аналогичные с пациентами с ишемической этиологией СН: значимое увеличение дистанции шестиминутной ходьбы (19) и незначимая динамика эхо кардиографических показателей.

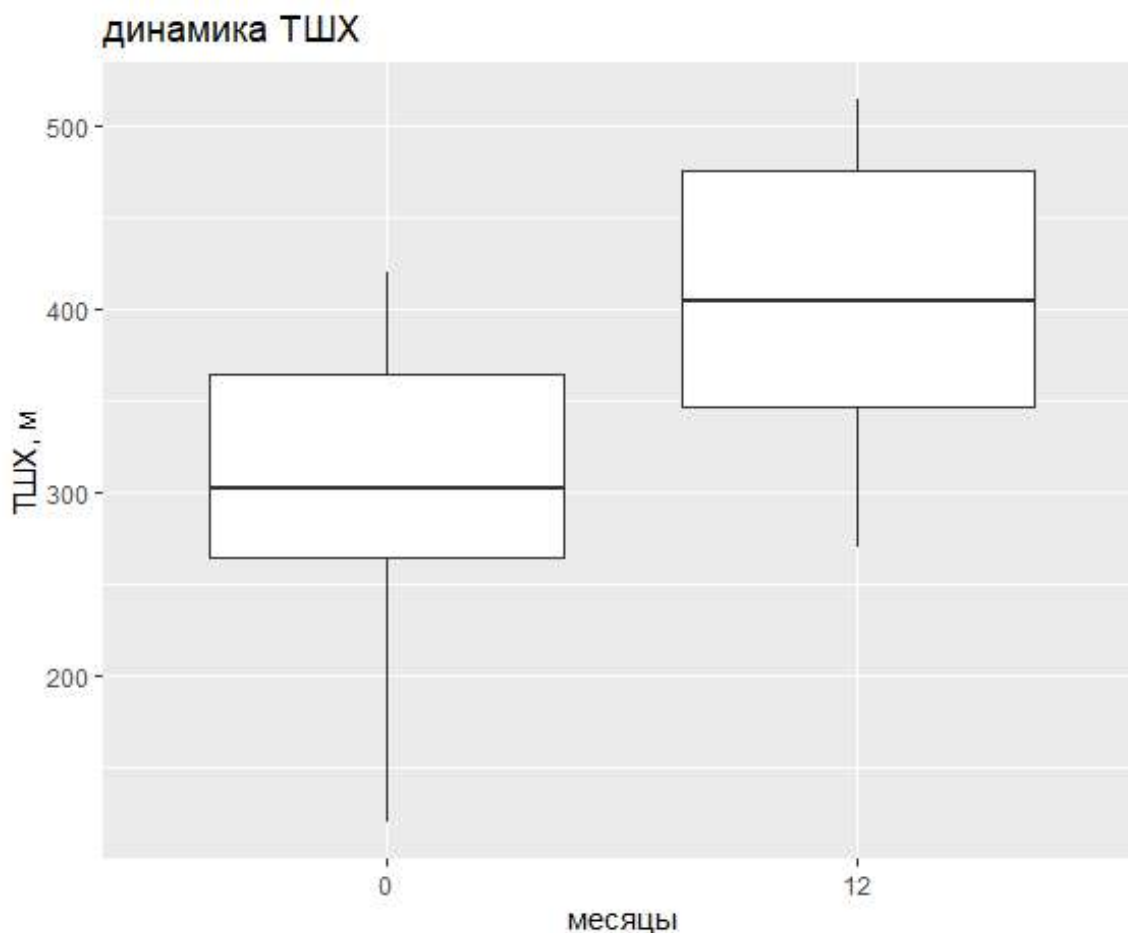


Рисунок 22 – Динамика ТШХ после имплантации оптимайзер в группе пациентов старше 65 лет

Таблица 23 – Динамика клинических, эхокардиографических и лабораторных параметров у пациентов с МСС старше 65 лет

	Исходные данные N = 33	Через 12 месяцев N = 27	Значение p
NYHA, Median [25th; 75th]	3 [2; 3]	2,00 [2,00; 3,0]	0,064
исходный_6_мин_тест, Median [25th; 75th]	302[257,5; 372,5]	405 [322,5; 478,75]	0,001656
КДР, Median [25th; 75th]	65,0 [61,0; 71,25]	63,0 [59,75; 71,5]	0,777
КСР, Median [25th; 75th]	53,0 [50,0; 60,0]	50,0 [47,25; 62,5]	0,212
КДО, Mean (SD)	207 [178; 235]	220 [172,75; 260]	0,1559
КСО, Median [25th; 75th]	142 [116; 155]	148 [104,75; 177,5]	0,3656
ФВ, Median [25th; 75th]	30,0 [27,0; 33,5]	34,5 [27,0; 40,0]	0,06498
NTproBNP, Median [25th; 75th]	2284 [1170; 6070]	1935 [289; 247]	0,1815

3.10 Пациенты с имплантированными сердечными ресинхронизирующими устройствами

В данной выборке было 10 пациентов, кто получил оптимайзер в дополнение к имплантированному СРТ-Д (из-за сохранявшихся явлений сердечной недостаточности), и 1 пациент, кому СРТ-Д был имплантирован через 7 месяцев после имплантации оптимайзера (расширение желудочкового комплекса стало отмечаться после имплантации системы МСС).

Медиана возраста пациентов составила 66 [60; 67] лет, 8 из них были мужчины. Ишемическая этиология была у 5 пациентов, дилатационная КМП – у 3 пациентов, у одного – постмиокардитический кардиосклероз, у одного – саркоидоз с поражением сердца. У пациентов, кто получил МСС в дополнение к СРТ устройства были имплантированы в среднем через 48 месяцев после получения СРТ [24 мес.; 55,5 мес.]. Все получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Только один пациент не получал иАПФ/АРА/АРНИ и бета-блокаторы ввиду выраженной гипотонии при попытке назначения минимальных доз. Краткая клиническая характеристика пациентов в Таблице 24.

2 пациента умерли (ЖКК и сепсис на 2 месяц и ОНМК на 11-м месяце наблюдения).

Таблица 24 Характеристики пациентов с имплантированными системами МСС и широким комплексом QRS / имплантированным СРТ-Д

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст	67	69	68	67	66	66	61	61	60	59	57
Мужчины	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-
ИБС	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Артериальная гипертензия	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
Фибрилляция предсердий	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
ФК по NYHA	4	4	3	3	2	4	3	2	2	2	3

Продолжение таблицы 24

ФВ ЛЖ Median	24	32	30	33	20	29	31	28	33	30	24
Дистанция ТШХ	200	315	180	300	400	340	200	390	300	310	100
NTproBNP пг/мл	6474	3458	215	4978		7329	2812	1319	669	1037	
Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Бета-блокаторы	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антагонисты минералокортикоидов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Дигоксин	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Амиодарон	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-

В течение наблюдения пациенты оставались стабильными и не показали значимой динамики по данным ЭхоКГ, ТШХ, отмечалась тенденция к снижению уровня NTproBNP (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика клинических, эхокардиографических и лабораторных параметров у пациентов с имплантированным СРТ-Д и МСС

	Baseline N = 11	Через 12 месяцев N = 9
исходный_6_мин_тест, Median [25th; 75th]	300 [200; 340]	300 [275; 315]
КДР, Median [25th; 75th]	75,0 [60,0; 78]	67,0 [60,25; 76,5]
КСР, Median [25th; 75th]	61,5 [50,75; 69,25]	64,0 [50,0; 72,0]
КДО, Mean (SD)	245 [199,75; 316,5]	254,0 [182,5; 305]
КСО, Median [25th; 75th]	171 [147,5; 237,75]	175,0 [106,25; 197,5]
ФВ, Median [25th; 75th]	30,0 [24,0; 32,0]	30,4 [25,25; 35,75]
NTproBNP, Median [25th; 75th]	2812 [853; 5726]	602,5 [215; 2157]

Основной особенностью данной популяции являлась типичная сложность настройки МСС, связанная с фрагментированием желудочкового сигнала на LS-канале (Рисунок 23).

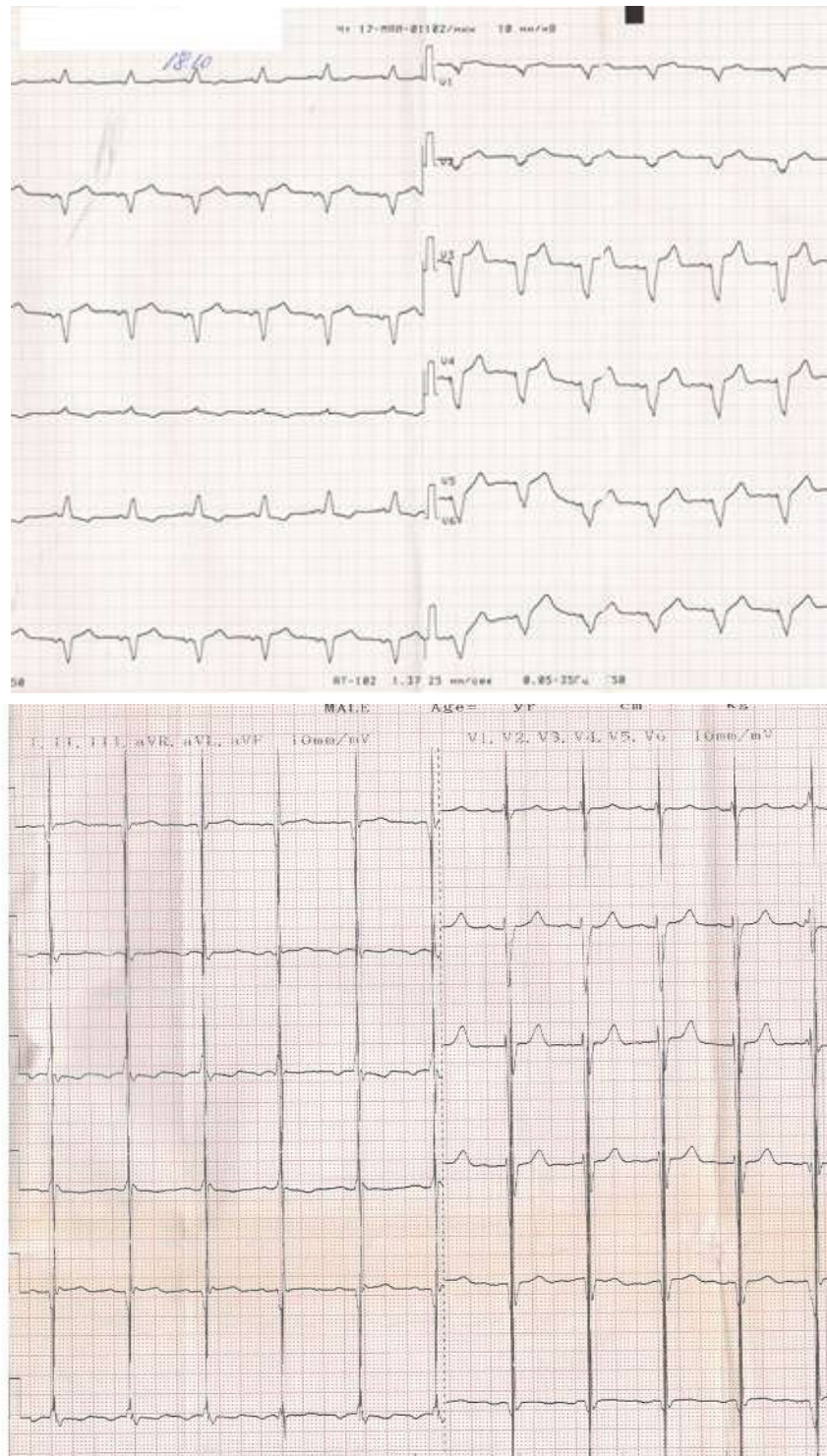


Рисунок 23 – ЭКГ пациента до имплантации МСС (А), и после имплантации и включения обоих желудочковых электродов СРТ-Д (Б)

Следует сказать, что подобные сложности имели место и у пациентов с БЛНПГ без СРТ-Д и при узком комплексе QRS на ЭКГ, но частота выявления данной находки у пациентов с СРТ-Д в данном исследовании была значительно выше,

чем в общей выборке (только одна пациентка имела монолитный спайк на стимулированном комплексе).

Из-за особенностей настройки главной проблемой был недостаточный процент эффективной работы устройства из-за ингибирования работы в результате фрагментированного желудочкового спайка.

На 12-й месяц 4 пациента имели процент эффективной работы Оптимайзера ниже 90% (40, 37, 85,3 и 58%), 5 пациентов имели процент стимуляции выше 90%.

Кроме того, у двух пациентов имела место значимая нагрузка желудочковой экстрасистолии, что так же приводило к ингибированию терапии.

У одного пациента с имплантированным Optimizer IV на фоне развития пароксизма фибрилляции предсердий прибор прекратил подачу сигналов. Пациент имел полную поперечную блокаду, таким образом ФП не повлияло на стабильную работу ресинхронизатора.

Была выполнена коррекция работы СРТ-Д: максимально увеличен порог чувствительности на предсердном канале СРТ-Д, налажена 100% стимуляция предсердий. Скорректированы параметры чувствительности Оптимайзера для регистрации предсердной стимуляции с СРТ-Д. Данным маневром удалось наладить стимуляцию МСС близкой к 50%.

Один из пациентов, кому был имплантирован Оптимайзер в дополнение с СРТ-Д не отвечал на стимуляцию левожелудочкового электрода.

Через 6 месяцев после имплантации устройства при плановой проверке было выявлено возобновление навязки.

Особенности проверки имплантированных устройств у пациентов с системами МСС

При выявлении и оценке нагрузки наджелудочковых аритмий у КВД с работающим предсердным электродом (Рисунок 24, А) отмечались эпизоды желудочкового farfield, автоматически интерпретированные как предсердные события (Рисунок 24,

Б), дифференцировать данные находки от истинно предсердных (Рисунок 24, В) удалось по регистрации одномоментного спайка МСС терапии на желудочковом канале.

При проверке имплантированных КВД обращали на себя внимание несоответствие анамнестических параметров чувствительных амплитуды на желудочковых электродах тем же параметрам при плановых визитах.

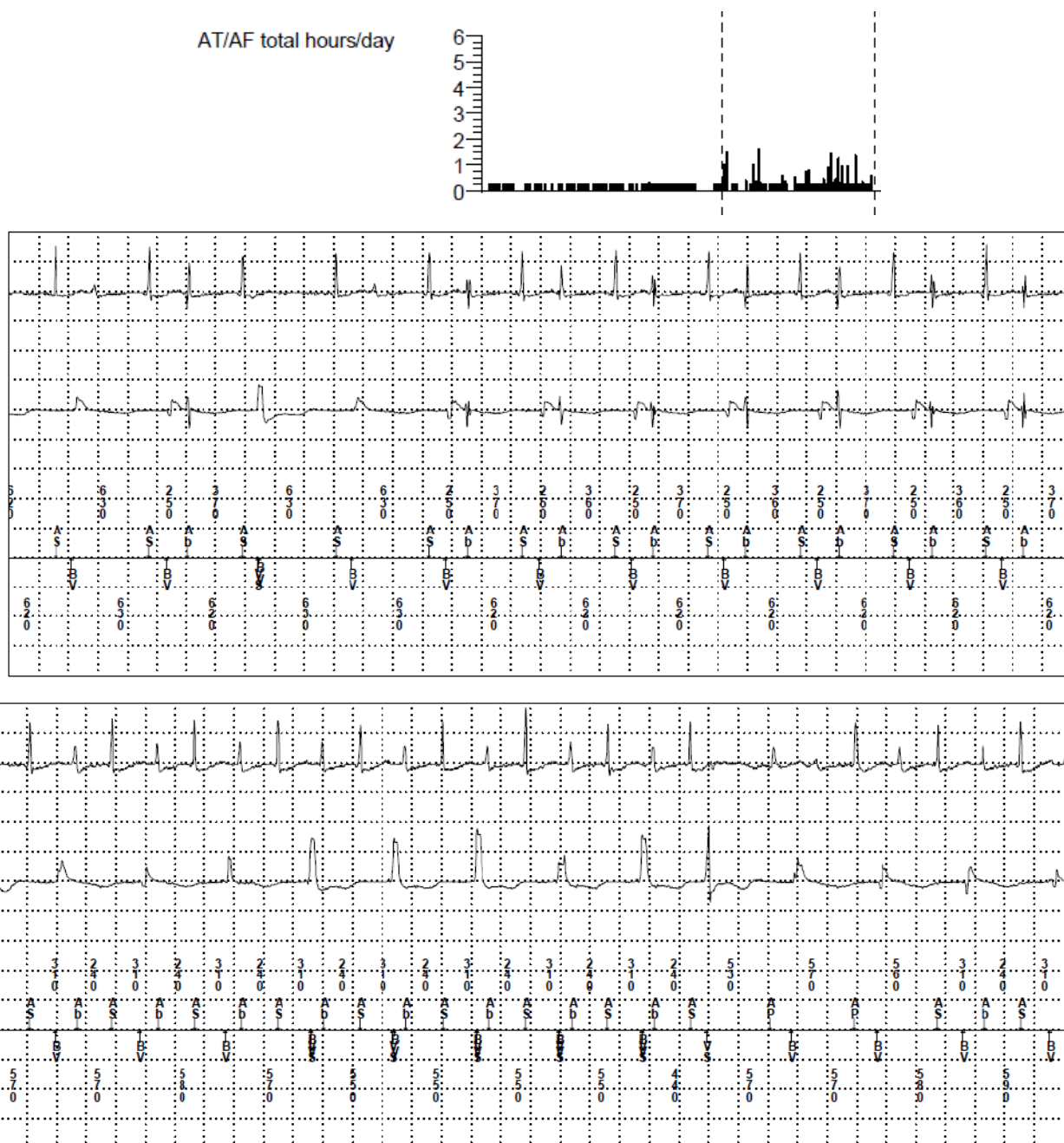


Рисунок 24 – А) тренд эпизодов частой предсердной активности; Б) эндограммы эпизода с предсердным farfeild, распознанного как ФП; В) эндограммы эпизода с истинным частым предсердным ритмом у одного пациента

При анализе ситуации обращают на себя внимание желудочковые эндограммы (Рисунок 25, А и Б). При проверке амплитуды сигнала в момент работы системы МСС амплитуда сигнала часто регистрировалась как максимальная (Рисунок 25, А), в то время как вне работы МСС можно было зарегистрировать истинную амплитуду сигнала (Рисунок 25, Б), сопротивление и пороги стимуляции в зависимости от наличия или отсутствия работы МСС значимо не отличались.

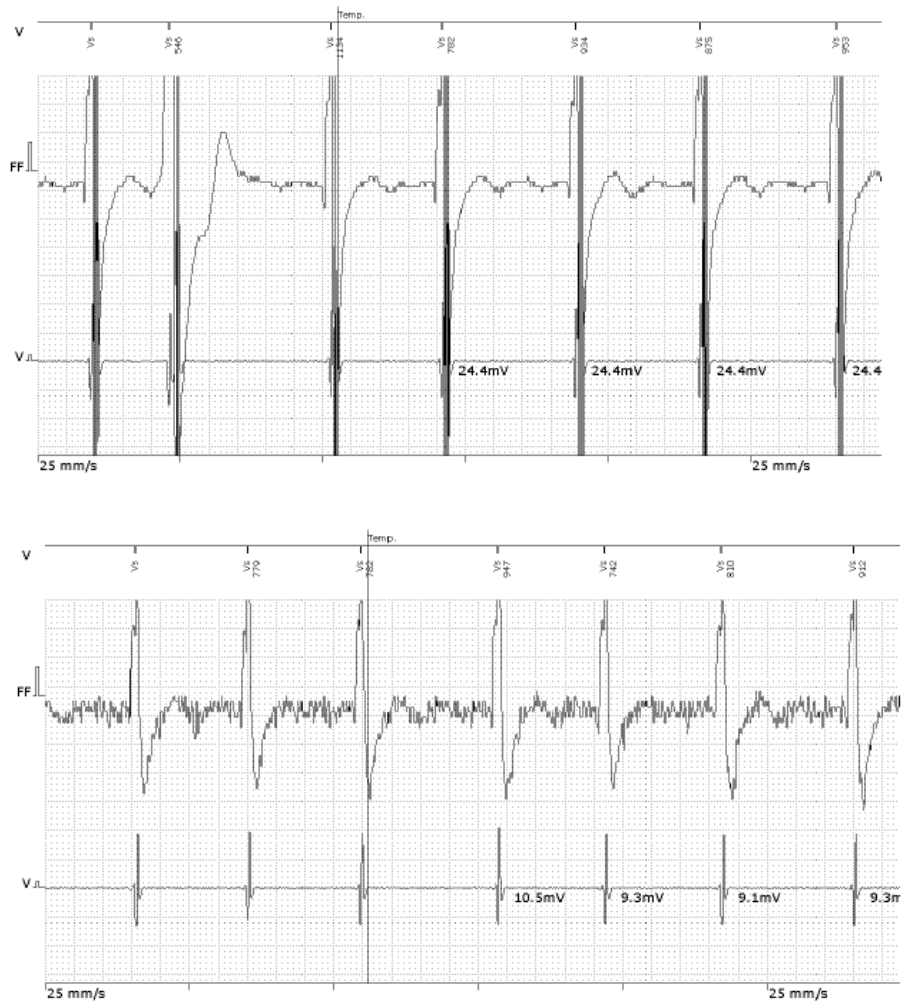


Рисунок 25 Экран с эндограммами с желудочкового электрода в момент тестирования чувствительности (А) на фоне нанесения МСС терапии и (Б) без терапии

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Место МСС в лечении хронической сердечной недостаточности сегодня

Модуляция сердечной сократимости в настоящий момент все еще представляет из себя метод лечения сердечной недостаточности без четкого понимания, какие пациенты могут ответить на данный вид терапии.

Технология остается методом отчаяния, когда остальные реабилитационные, фармакологические и инструментальные методы не дали достаточного эффекта.

В числе пациентов, которые получают модулятор сердечной сократимости отмечаются выраженные ответчики, кто показывает как улучшение самочувствия, так и обратное ремоделирование ЛЖ. При этом есть пациенты, которые продолжают прогрессировать в своем заболевании и совсем не отвечают на терапию.

Данное клиническое исследование, как и выполненные до этого[15,113], показало положительное влияние терапии на переносимость физических нагрузок. Кроме этого, через 12 месяцев после имплантации отмечалось значимое увеличение фракции выброса левого желудочка и уменьшение уровня NTproBNP. Следует отметить, что не все пациенты имели клиническое улучшение и еще меньше – значимую динамику ФВ ЛЖ.

Положительная динамика по параметрам ЭхоКГ и раньше описывалась в наблюдательных исследованиях[82, 109, 121], хотя в контролируемых исследованиях динамика ФВ ЛЖ не оценивалась[24,83,53].

Вместе с этими фактами надо учитывать, что единственный метод лечения СНнФВ, для которого в рандомизированных исследованиях доказано увеличение ФВ ЛЖ остается СРТ[33, 67]. Остальные методы лечения, показанные пациентам с СНнФВ, ставят перед собой целью уменьшение выраженности явлений недостаточности, количества госпитализаций и снижение смертности. Таким образом, так называемым ответчиком на терапию сердечной недостаточности, может оказаться как пациент показавший улучшение показателей ЭхоКГ, переносимости физической активности (так называемый супер-респондер), так и стабильный пациент,

который, получив помощь, остается стабильным и не требует дополнительных визитов к врачу, назначения препаратов и госпитализаций (респондер без отрицательной динамики).

4.2 Интраоперационные электрофизиологические параметры

На настоящий момент интраоперационные электрофизиологические параметры на электродах (амплитуда сигнала, морфология желудочкового спайка на LS электроде) ранее не оценивались как возможные предикторы эффективности МСС-терапии. При анализе данной группы пациентов амплитуда сигнала не показала корреляции с эффективностью (динамикой ТШХ или ФВ). Отсутствие корреляции подтверждает необходимость соблюдения действующих критериев успешной имплантации. Интересной находкой данного наблюдения оказалось отсутствие корреляции степени фрагментации желудочкового сигнала на LS-канале с эффективностью, хотя есть значимая корреляция фрагментированности сигнала с процентом эффективной стимуляции. Учитывая наличие данных находок преимущественно у пациентов с СРТ-Д и нарушениями внутри желудочковой проводимости это дает возможность рассматривать МСС как возможный метод помощи данным пациентам. Тем не менее, важно отметить, что не во всех случаях комбинации СРТ и МСС удалось добиться 100% стимуляции, а фрагментированный желудочковый сигнал на LS-канале в линейной регрессии оказался значимым предиктором снижения процента эффективной стимуляции. В клинических наблюдениях, оценивавших применение двух устройств не описывались электрофизиологические взаимодействия и особенности настройки системы МСС[108; 124]. Репозиционирование желудочковых электродов в этих работах производили не на основании находок при программировании, а на оценке острого гемодинамического ответа на МСС-терапию (от данной методики в дальнейшем отказались как в наблюдательных, так и в контролируемых исследованиях). Электрофизиологические параметры как критерии эффективности терапии в настоящий момент в литературе не описаны.

Дальнейшие исследования могут дать более полный ответ на возможность и целесообразность совместного применения двух устройств.

4.3 Эффективность терапии: выживаемость

В результате серии рандомизированных исследований [5;86;73,16], суммарно включающих более 800 пациентов в настоящий момент имеет место мнение, что исходная ФВ ЛЖ $> 25\%$ является предиктором положительного влияния на выживаемость пациентов. Однако исследователи, выдвинувшие данную гипотезу в исследованиях FIX-HF5 и FIX-HF5C доказали снижение комбинированной конечной точки в post-hoc-анализе (госпитализации по причине ХСН и сердечно-сосудистую смертность), но не снижение общей смертности. В дальнейшем попытки показать положительное влияние на прогноз пытались продемонстрировать в ряде наблюдательных исследований, сравнивая выживаемость с предсказанной по шкалам MAGGIC[97] и SHFM [64,78]. В части этих исследований отмечалась значимая разница между реальной и предсказанной выживаемостью [1,60,42,63].

В нашем клиническом исследовании проводилась оценка выживаемости пациентов с ранее применяемыми MAGGIC и SHFM и с новой шкалой Barcelona bio-hf v2, учитывающей назначение АРНИ и имплантацию СРТ-Р/СРТ-Д. В нашем исследовании пациенты не показали значимого преимущества по выживаемости при сравнении с предиктивными шкалами, несмотря на применяемые у части пациентов АРНИ и СРТ-Д и выживаемость составила 85,8%. Подобные результаты так же демонстрировались в ранее опубликованных исследованиях[13,1,19]. Такая методика оценки прогноза связана со сложностями, связанными с разностью популяций и применяемых к ним методов лечения и порядком оказания медицинской помощи (в ряд шкал входят большое количество пациентов из контролируемых исследований) и это справедливо как для использования в клинических исследованиях, так и в стандартной клинической практике [30].

4.4 Эффективность терапии: толерантность к нагрузкам

Влияние на переносимость физических нагрузок – основной клинический эффект, который доказан в рандомизированных контролируемых испытаниях МСС. В большом количестве наблюдательных исследований этот эффект подтверждается, как подтверждается и в метаанализах[114,81].

В нашем исследовании пациенты показали умеренное, но статистически значимое увеличение дистанции шестиминутной ходьбы. Обратила на себя внимание тенденция к уменьшению дистанции ТШХ со временем, что вероятно связано с плацебо эффектом.

Важно отметить, что раннее назначение АРНИ или доза Сакубитрила/валсартана значимо не коррелировало с повышением ФВ ЛЖ или динамикой ТШХ.

В неконтролируемом исследовании тяжело оценить влияние новой терапии на пациента с тяжелой СНнФВ и имплантированным устройством. Новые методы лечения СНнФВ как правило тестируются с оценкой выживаемости, а не функциональных параметров. Из-за отсутствия контрольной группы выделение пациентов на «супер-ответчиков» и «ответчиков без отрицательной динамики» достаточно условно, особенно в популяции, где все рекомендованные методы помощи оказались недостаточно неэффективны. Данная популяция остается мало изученной и в отсутствие контрольной группы динамика показателей может быть связана с истинной эффективностью изучаемого метода, естественной прогрессией заболевания, отсроченным эффектом остальных методов лечения или плацебо эффектом.

Тем не менее, в данной популяции пациенты показавшие стабильное состояние, так называемые «суперответчики» и пациенты, которые продолжили ухудшаться значимо отличались по исходным показателям: меньшей выраженностью регургитаций на АВ-клапанах, меньшей частотой выраженной болезни почек, но не по выраженности явлений сердечной недостаточности, данных ЭхоКГ или этиологии.

Выявленная тенденция указывает на необходимость долгосрочного наблюдения, чтобы уточнить показания для имплантации Оптимайзера.

4.5 Сравнение эффективности МСС в группах СНнФВ различного генеза

Поиск группы пациентов, которые могли бы максимально ответить на терапию остается актуальным ввиду высокой стоимости и скромного клинического эффекта от терапии. Одним из очевидных возможных предикторов сравнения является этиология сердечной недостаточности. В исследованиях ресинхронизирующей терапии прослеживается тенденция к большей положительной динамике у НИБС[74]. С другой стороны, анализ исследований, доказавших эффективность бета-блокаторов, применяемых в лечении СНнФВ преимущественно показывали значимую эффективность в группе ИБС[112,38,88]. В настоящий момент существует потребность в переоценке риска ВСС у пациентов с СНнФВ с разной этиологией после ряда выполненных анализов ранее проведенных [39] и новых РКИ [56], доказывающих и опровергающих необходимость имплантации КВД пациентам с дилатационной КМП в рамках первичной профилактики, но не в случае с ишемической кардиопатией.

При оценке выживаемости пациентов получавших МСС с различной этиологией в наблюдательных работах есть противоречивые результаты, указывающие на улучшение исходов в группе ИБС[42], однако в большинстве наблюдений указывается на отсутствие разницы выживаемости при разной этиологии[1, 10]

В настоящий момент остается неясным, можно ли говорить о большей эффективности МСС у пациентов ишемической и неишемической природы СН. В наблюдательных работах есть указания как на эквивалентное увеличение ФВ ЛЖ и ФК NYHA на фоне терапии[9] так и на достоверно более значимое улучшение параметров у пациентов с неишемической этиологией[42,60], хотя в данных работах была утеряна часть пациентов. Разница в данных исследованиях может быть объяснена разнородностью выборки, или утерянными данными. Кроме того, разная эффективность в группах может создавать ложное впечатление лучшего ответа на терапию. Однако, как показало исследование CARE-HF, где прогноз и динамика ФВ в ответ на терапию СРТ были значительно лучше у пациентов неишемической

этиологии, при сравнении «подобного с подобным» - групп лечения с контрольными группами соответствующих этиологий была доказана одинаковая роль СРТ во влиянии на прогноз у пациентов с ИБС и НИБС.

При оценке динамики основных ЭхоКГ параметров, дистанции ТШХ в нашем исследовании значимое увеличение дистанции ТШХ прослеживалось в обеих группах, в то время как положительная динамика ФВ ЛЖ и линейных размеров левого желудочка значительно улучшились в группе неишемической этиологии, что согласуется с имеющимися на настоящий момент данными. Ожидаемые исходные отличия в базовых характеристиках групп (старший возраст, более долгий анамнез СНнФВ и более значимое увеличение размеров левых камер сердца), могли повлиять на разность в степени ответа на терапию, хотя значимой корреляции между этими параметрами и приростом дистанции ТШХ или ФВ ЛЖ не было выявлено.

4.6 Предикторы эффективности

На настоящий момент единственным исследованием, оценивавшим гипотезу о наличии предикторов эффективности является исследование FIC-HF5C и субанализ пациентов из него и FIC-HF5, у кого ФВ ЛЖ при имплантации была выше 25% [60]. В результате при анализе 229 пациентов, кому были имплантированы модуляторы сердечной сократимости и 150 пациентов из контрольных групп была выявлена аналогичная общая смертность в обеих группах, но снижение комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по причине СН).

Попытки сравнения эффективности терапии у пациентов с различной этиологией показали как разницу в эффективности [42] так и идентичную эффективность [1]. Следует сказать, что в этих работах количество пациентов с известным долгосрочным периодом наблюдения и выполненными ЭхоКГ составляли 68 и 55 пациентов, и в работе Fastner и соавт. пациенты с ишемической этиологией составляли 67% выборки и значимо отличались по уровню ФВ ЛЖ и NTproBNP от

пациентов из группы ДКМП. Таким образом разница в эффективности, которую описывают авторы различных работ могут быть обусловлены недостаточным общим количеством пациентов или группы неишемической этиологии.

В данном исследовании лучший ответ на терапию (в виде увеличения ФВ ЛЖ) отмечался у пациентов с неишемической этиологией сердечной недостаточности.

Также отмечалась положительная слабая корреляция между процентом эффективной стимуляции и дельтой ФВЛЖ ($r = 0,33$; $p = 0,0108$).

Зависимость увеличения ФВЛЖ от процента эффективной стимуляции является так же кажется логичной находкой. В настоящий момент необходимым объемом стимуляции для терапевтического эффекта считается 70%, хотя это возможно ограничивает возможный терапевтический эффект при выявлении у пациента снижения процента эффективной стимуляции до уровня 70–90% в клинической практике.

В данной работе также были оценены факторы, ассоциированные с снижением процента стимуляции. Наличие нарушений ритма (ФП) и фрагментированность локального желудочкового сигнала оказались значимыми предикторами снижения процента эффективной стимуляции. Следует отметить, что морфология локального желудочкового сигнала (мономорфный или фрагментарный) не оценивался в предыдущих исследованиях, и в то же время данная работа показывает, что она может оказаться важным критерием для отбора пациентов для МСС.

Остается большим вопросом, является ли устойчивый синусовый ритм, отсутствие фрагментированного желудочкового сигнала и неишемическая этиология предиктором успешного применения МСС или же наличие ФП, фрагментированных потенциалов и постинфарктный рубец – просто маркеры более тяжелой сердечной недостаточности и предиктор худшего исхода для пациента в целом, а не только в плоскости применения МСС.

Резюме

Сохраняющиеся явления недостаточности кровообращения на фоне проводимой фармакотерапии являются значимым предиктором плохого прогноза и высокой смертности. Поиск новых способов лечения ХСН остается актуальным, модуляция сердечной сократимости – метод лечения СНнФВ, показавший улучшение самочувствия и переносимости физических нагрузок у данной группы пациентов, однако данные литературы позволяют предположить различную эффективность в зависимости от этиологии ХСН.

В данном исследовании выживаемость пациентов с симптомной СНнФВ после имплантации устройств модуляции сердечной сократимости значимо не отличалась в группах ишемической и неишемической этиологии ХСН. Ожидаемая смертность, рассчитанная по базам данных MAGGIC и Barcelona bio-hf-2 оказалась ниже фактической.

При анализе динамики функциональных показателей обращали на себя внимание улучшение переносимости физической активности по данным теста шести-минутной ходьбы, уменьшение объемов левого желудочка и увеличения его фракции выброса. Важной особенностью было большее увеличение дистанции, пройденной в ТШХ на первом амбулаторном визите, чем на 12-месячном контроле. Так же отмечалось снижение уровня NTproBNP. Значимой разницы между приростом дистанции ТШХ между группами разной этиологии не выявлено. Вместе с тем, динамика ЭхоКГ параметров отмечалась в основном в группе неишемической этиологии, а корреляции динамики ТШХ и ФВ ЛЖ не отмечалось.

Анализ корреляции между исходными клинико-демографическими параметрами и ответом на терапию МСС показал умеренно значимую связь между неишемической этиологией и увеличением фракции выброса левого желудочка. Процент эффективной стимуляции МСС так же имел корреляцию с увеличением ФВ ЛЖ.

Исходными данными, отличающими пациентов с плохим прогнозом (увеличение ФК по NYHA или смерть) оказали более выраженные расширение камер сердца, регургитации на АВ-клапанах и значительно больший уровень NTproBNP.

Подобные изменения являются стигмой плохого прогноза в целом в популяции пациентов с сердечной недостаточностью вне зависимости от этиологии, формы и проводимой терапии и лишь подтверждают более ранние работы о прогностической ценности выраженности явлений недостаточности кровообращения и уровня NTproBNP.

Применение модулятора сердечной сократимости у пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости остается малоизученным, а находки данной работы, касающиеся связи фрагментированной электрической активности МЖП с успешной настройкой МСС, так же как и предложенный авторский способ настройки МСС устройств у пациентов с внутри-межжелудочковыми блокадами проведения описаны впервые.

В доступной литературе описание электрофизиологических параметров на имплантируемых электродах и их влияние на успешность настройки и работы МСС отсутствует. Хотя у пациентов с выраженным фиброзом МЖП и нарушениями проводимости ожидаемо выявление электрической гетерогенности, данные находки могут обуславливать трудности настройки МСС.

В заключении следует сказать, что хотя данные многочисленных наблюдательных работ, показывающие улучшение функциональных параметров на фоне терапии МСС, внушают оптимизм, они требуют подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях. Но на настоящий момент РКИ, включающие пациентов с симптомной СНнФВ не показали влияния МСС на жесткие конечные точки и обратное ремоделирование левого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего наблюдения показывают сопоставимую частоту прогрессирования сердечной недостаточности и смертность у пациентов с СНнФВ в группах ишемической и неишемической этиологии.

Изменение размеров левого желудочка и ФВ имело место в обеих группах, однако значительно чаще увеличение ФВ наблюдалось у пациентов без очагового поражения миокарда. Тем не менее, улучшение толератности к физической нагрузке, по данным ТШХ, имело отмечалось в обеих группах хотя незначительно. Большой прирост дистанции в ТШХ отмечался в группе НИБС. При анализе возможных предикторов увеличения ФВ ЛЖ умеренная корреляция отмечалась с неишемической этиологией. Предикторами плохого прогноза и отсутствия прироста дистанции ТШХ явились увеличение уровня NTproBNP, расширение левых камер сердца и клапанная регургитация на митральной и трикуспидальном калапанах 3 степени и больше. Опять же, данные находки случать предиктором плохого прогноза в группе пациентов с сердечной недостаточностью, мне зависимости от уровня ФВ ЛЖ и проводимой терапии.

Значительные сложности в настройке модулятора вызывала фрагментация локального желудочкового сигнала, что как следствие может быть предиктором отсутствия ответа на терапию. Данные находки ранее не описывались у пациентов с имплантируемыми модуляторами сердечной сократимости. Хотя подобные особенности были выявлены только у пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости и имплантированными ресинхронизирующими устройствами, нельзя сказать, маркер ли это нарушений проводимости или распространенного фиброза миокарда.

ВЫВОДЫ

1. На фоне применения модуляторов сердечной сократимости частота смертельных исходов в группах ИБС и НИБС составила 14 и 14,6% соответственно, таким образом применение МСС не привело к улучшению выживаемости по сравнению с предсказанным предиктивными шкалами MAGGIC и Bio-HF 2.

2. При имплантации Оптимайзера пациентам с СНнФВ уменьшения линейных размеров и прироста ФВ ЛЖ следует ожидать у пациентов с неишемической этиологией заболевания и при эффективной стимуляции $> 90\%$, прирост ФВ ЛЖ составил с 28,0% [q1 24,4; q3 33,2] до 36,0% [q1 31,0; q3 43,0]. Увеличение толерантности к физическим нагрузкам в раннем периоде не было стабильным и снижалось к концу периода наблюдения.

3. В исследуемой группе 27 пациентов имели нарушения внутри желудочковой проводимости или постоянную желудочковую стимуляцию, фрагментация электрической активности на имплантированном электроде отмечалась у 8 (29%). Авторская настройка оптимайзера позволила нивелировать эту проблему и привела к терапевтическому уровню МСС.

4. Регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах 3-й степени и более коррелировали с клиническим ухудшением, или смертностью в течение 12 месяцев ($p = 0,028$ и $0,006$) При анализе остальные ЭхоКГ параметры, в том числе ФВ ЛЖ, не показали значимого влияния на клинические исходы.

5. Наличие фрагментированной электрической активности, на имплантированных электродах является отрицательным прогностическим признаком достижения субмаксимальной стимуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении фрагментированного сигнала на LS-электроде в ходе имплантации Оптимайзера рекомендована репозиция электрода. Если репозиция не приводит к лучшему результату рекомендована специфическая настройка устройства.

2. При отборе пациентов на имплантацию Оптимайзера предпочтение следует отдавать пациентам с СНФВ, с максимально подобранной терапией сердечной недостаточности, отсутствием клапанной патологии, небольшой суточной нагрузкой предсердной и желудочковой активности.

3. С целью достижения максимального клинического эффекта необходимо поддерживать терапевтический уровень стимуляции Оптимайзера, который составляет более 90%, путем контроля частоты желудочковых сокращений пациентов с ФП, полного фармакологического контроля предсердной и желудочковой активности у пациентов на синусовом ритме.

4. При программировании устройств МСС необходимо:

- добиваться максимального процента стимуляции;
- тестирование имплантированного ИКД/СРТ проводить при отключенной системе МСС;
- учитывать ложную регистрацию НРС имплантированными ИКД/СРТ в ходе МСС стимуляции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АРНИ – антагонисты рецепторов ангиотензина непрелизина ингибиторы
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина
- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДКМП – дилатационная кардиопатия
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
- ИМТ – индекс массы тела
- КВД – кардиовертер-дефибриллятор
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСО – конечный диастолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- КМЦ – кардиомиоцит
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МРА – минералокортикоидных рецепторов антагонисты
- МСС – модуляция сердечной сократимости
- НИБС – неишемическая болезнь сердца
- НИКП – неишемическая кардиопатия
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- Пик V_{O2} – пиковое потребление кислорода

ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия
ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
СНС симпатическая нервная система
СНП – система натрийуретических пептидов
ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
LS – локальный контроль
MLWHFQ – миннесотский опросник качества жизни с сердечной недостаточностью
NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (B-типа)
RV – правый желудочек
SERCA2 – АТФ-зависимый кальциевый насос сакроэндоплазматического ретикулума 2а
SGLT2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го тип

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вандер, М.А. [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/ М.А. Вандер, Е.А. Лясникова, Л.А. Белякова и др. // Российский кардиологический журнал . 2020. № 7 (25). С. 57–65.
2. Виноградова, Н.Г., Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике/ Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин // Кардиология. 2020. № 3 (60). С. 59–69.
3. Кожевникова, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее/ М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. 2021. № 5 (61). С. 4–16.
4. Мареев, Ю. В. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера/ Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев // Кардиология. 2021. № 6 (61). С. 4–10.
5. Мареев, Ю.В. Электростимуляция левого желудочка, как возможная альтернатива бивентрикулярной стимуляции в лечении хронической сердечной недостаточности/ Ю.В. Мареев, // Left ventricular pacing as an alternative to biventricular pacing in treatment of chronic heart failure. Journal of Arrhythmology. 2012;69(69):65-68. [Электронный ресурс]. URL: https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/591?locale=ru_RU .
6. Осадчий, О.Ю. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности/ О.Ю. Осадчий // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. № 1 (25). С. 180–188.
7. Поляков, Д. С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -

- ХСН/ Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. 2021. № 4 (61). С. 4–14.
8. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. 2020. № 11 (25). С. 311–374.
9. Ускач, Т.М. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий/ Т.М. Ускач, С. Н. Терещенко, Т.А. Павленко и др.// Кардиология. 2019. № 2S (59). С. 4–14.
10. Ускач, Т.М. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий/ Т.М. Ускач, А.А. Сафиулина, О.В. Саплельников и др. // Терапевтический архив. 2020. № 9 (92). С. 8–14.
11. Шарапова, Ю.Ш. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью/ Ю.Ш. Шарапова, А.А. Сафиулина, Т.М. Ускач и др. // Кардиологический вестник 2022. № 1 (17). С. 42.
12. Abraham, W. T. [и др.]. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure/ W.T Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith и др. // New England Journal of Medicine. 2002. № 24 (346). С. 1845–1853.
13. Abraham, W. T. Cardiac resynchronization therapy for the management of chronic heart failure/ W. T. Abraham, // The American heart hospital journal. 2003. № 1 (1). С. 55–61.
14. Abraham, W. T. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure/ W. T. Abraham, K. Nademanee, K. Volosin и др. // Journal of Cardiac Failure. 2011. № 9 (17). С. 710–717.
15. Abraham, W. T. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation/ W.T. Abraham, H.H. Kuck, R.L. Goldsmith и др. // JACC: Heart Failure. 2018. № 10 (6). С. 874–883.

16. Abraham, W. T. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation/ W.T. Abraham, H.H. Kuck, R.L. Goldsmith и др. // JACC: Heart Failure. 2018. № 10 (6). С. 874–883.
17. Al-Ghamdi, B., Cardiac contractility modulation therapy: Are there superresponders?/ B. Al-Ghamdi, A. Shafquat, Y. Mallawi // HeartRhythm Case Reports. 2017. № 4 (3). С. 229–232.
18. Amara N. [и др.]. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. Ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death // Europace. 2018. № 1 (20). С. 65–72.
19. Anker, S. D. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction/ S. D. Anker, M. Borggrefe, H. Neuser и др.// European Journal of Heart Failure. 2019. № 9 (21). С. 1103–1113.
20. Auricchio, A. The pacing therapies for congestive heart failure (PATH-CHF) study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study/ A. Auricchio, C. Stellbrink, S. Sack и др. // American Journal of Cardiology. 1999. № 5 B (83).
21. Bardy, G. H. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure/ G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark и др. // New England Journal of Medicine. 2005. № 3 (352). С. 225–237.
22. Benjamin, E. J. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association/ E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso и др. // Circulation. 2019. № 10 (139). С. e56–e528.
23. Bogaard, M. D. Baseline left ventricular dP/dt(max) rather than the acute improvement in dP/dt(max) predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy/M.D. Bogaard, P. Houthurizen, F.A. Bracke и др. // European journal of heart failure. 2011. № 10 (13). С. 1126–1132.
24. Borggrefe, M. M. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure/ M.M. Borggrefe, T. Lawo, C. Butter и др. // European Heart Journal. 2008. (29). С. 1019–1028.

25. Borggrefe, M. M. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure/ M.M. Borggrefe, T. Lawo, C. Butter и др. // *European Heart Journal*. 2008. (29). С. 1019–1028.
26. Bristow, M. R. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure/ M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer и др. // *New England Journal of Medicine*. 2004. № 21 (350). С. 2140–2150.
27. Butter, C. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption/ C. Butter, E. Wellnhofer, M. Schlegl и др. // *Journal of cardiac failure*. 2007. № 2 (13). С. 137–142.
28. Butter, C. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients With Heart Failure/ C. Butter, S. Rastogi, H. Minden и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 18 (51). С. 1784–1789.
29. Buxton A. E. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease/ A.E. Buxton, K.L. Lee, J.D. Fischer и др. // *New England Journal of Medicine*. 1999. № 25 (341). С. 1882–1890.
30. Canepa, M. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry/ M. Canepa, C. Fonseca, O. Chioncel // *JACC: Heart Failure*. 2018. № 6 (6). С. 452–462.
31. Carbone, S. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus/ S. Carbone, D.L. Dixo // *Cardiovascular diabetology*. 2019. № 1 (18).
32. Cazeau, S. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay/ S. Cazeau, C. Leclercq, T. Lavergne и др. // *New England Journal of Medicine*. 2001. № 12 (344). С. 873–880.
33. Cleland, J.G.F. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]/ J.G.F. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdman и др. // *European Heart Journal*. 2006. № 16 (27). С. 1928–1932.

34. Cohn, J. N. A comparison of enalapril with hydrazaline-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure/ J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche // *Annals of Internal Medicine*. 1991. T. 115. № SUPPL.3. С. 68.
35. Connolly, S. J. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone/ S.J. Connolly, M. Gent, R.S. Roberts и др. // *Circulation*. 2000. № 11 (101). С. 1297–1302.
36. Corbalan, R. Analysis of Outcomes in Ischemic vs Nonischemic Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the GARFIELD-AF Registry/ R. Corbalan, J.P. Bassand, R. Illigworth // *JAMA Cardiology*. 2019. T. 4. № 6. С. 526–548.
37. Curtis, J. P. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure/ J.P. Curtis, S.I. Sokol, Y. Wang и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. № 4 (42). С. 736–742.
38. Dargie, H. J. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial/ H. J. Dargie, P. Lechat и др. // *Lancet*. 1999. № 9146 (353). С. 9–13.
39. Doran, B. The Addition of a Defibrillator to Resynchronization Therapy Decreases Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy/ B. Doran, C. Mei, P.D. Varosy и др. // *JACC: Heart Failure*. 2021. № 6 (9). С. 439–449.
40. Eichhorn, A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure/ A. Eichhorn // *New England Journal of Medicine*. 2001. № 22 (344). С. 1659–1667.
41. Eichhorn, E. J. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial/ E. J. Eichhorn, M. R. Bristow // *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2001. T. 2. № 1. С. 20–23.
42. Fastner, C. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients?/ C. Fastner, I. Akin, G. Yucel и др. // *European Heart Journal*. 2020. № Supplement_2 (41).
43. Giallauria F. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life/ F. Giallauria, G. Cuomo, A. Parlato и др. // *ESC Heart Failure*. 2020. № 5 (7). С. 2922–2932.

44. Goliash, G. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure/ G. Goliash, A. Khorsand, M. Schutz и др. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012. № 3 (39). С. 408–415.
45. Gustafsson, F. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: Relation to preserved and reduced left ventricular systolic function/ F. Gustafsson, C. Torp-Pedersen, B. Brendorp и др. // *European Heart Journal*. 2003. № 9 (24). С. 863–870.
46. Higgins, A. Y. Comparison of Mortality and Readmission in Non-Ischemic Versus Ischemic Cardiomyopathy After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation/A.Y. Higgins, J. Bjerry, C.S. Parzynski и др. // *American Journal of Cardiology*. 2020. (133). С. 116–125.
47. Imai, M. Therapy With Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs With Chronic Heart Failure/ M. Imai, S. Rastogi, R.C. Gupta и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. № 21 (49). С. 2120–2128.
48. Iusuf, S. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure/ S. Iusuf, B. Pitt, C.E. Davis и др. // *New England Journal of Medicine*. 1991. № 5 (325). С. 293–302.
49. Jackson, G. ABC of heart failure: Pathophysiology / G. Jackson// *BMJ*. 2000. № 7228 (320). С. 167–170.
50. Jagielski, D. D. Heart Disease Center Cardiology Department 4th Military Hospital Wroclaw, Poland 2019.
51. Jhund P. S., McMurray J. J. V. The neprilysin pathway in heart failure: A review and guide on the use of sacubitril/valsartan/ P. S. Jhund, J. J. V McMurray // *Heart*. 2016. T. 102. № 17. С. 1342–1347.
52. Kadish A. [и др.]. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. 2004.

53. Kadish, A. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure/A. Kadish, A. Dyer, J.P. Daubert и др. // *American Heart Journal*. 2011. № 2 (161). С. 329-337.e2.
54. Kezerashvili, A. Beta Blocker Use After Acute Myocardial Infarction in the Patient with Normal Systolic Function: When is it “Ok” to Discontinue?/ A. Kezerashvili, K. Marzo, J. De Leon // *Current Cardiology Reviews*. 2012. № 1 (8). С. 77–84.
55. Kloppe, A. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration/ A. Kloppe, T. Lawo, D. Mijic и др. // *International Journal of Cardiology*. 2016. (209). С. 291–295.
56. Køber, L., Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure/ L. Køber, J.J. Tune, J.C. Nielsen и др. // *New England Journal of Medicine*. 2016. № 13 (375). С. 1221–1230.
57. Kong, M. H. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States/ M.H. Kong, G.C. Fonarow, E.D. Peterson и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Т. 57. № 7. С. 794–801.
58. Konstam, M. A. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure/ M.A. Konstam, M.F. Rousseau, M.W. Kronenberg и др. // *Circulation*. 1992. № 2 (86). С. 431–438.
59. Kuck, K. H. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The cardiac arrest study hamburg (CASH)/ K.H. Kuch, R. Cappato, J. Siebels и др. // *Circulation*. 2000. № 7 (102). С. 748–754.
60. Kuschyk, J. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients/ J. Kuschyk, S. Roeger, R. Schneider и др. // *International Journal of Cardiology*. 2014. (183). С. 76–81.
61. Kuschyk J. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT)/ J. Kuschyk, H. Nagele, K.H. Kuck и др. // *International Journal of Cardiology*. 2019. № xxxx (277). С. 173–177.

62. Kuschyk, J. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT)/ J. Kuschyk, H. Nagele, K.H. Kuck и др. // International Journal of Cardiology. 2019. (277). С. 173–177.
63. Kuschyk, J. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system/ J. Kuschyk, P.Falk, T. Demming и др. // European Journal of Heart Failure. 2021.
64. Levy, W. C. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure/ W.C. Levy // Circulation. 2006. № 11 (113). С. 1424–1433.
65. Linde, C. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the MUltisite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study/ C. Linde, C. Lecklercq, S. Rex. и др. // Journal of the American College of Cardiology. 2002. № 1 (40). С. 111–118.
66. Linde, C. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the MUltisite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study/ C. Linde, C. Lecklercq, S. Rex. и др // Journal of the American College of Cardiology. 2002. № 1 (40). С. 111–118.
67. Linde, C. 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/ C. Linde, M.R. Gold, W.T. Abraham и др. // European heart journal. 2013. № 33 (34). С. 2592–2599.
68. Lippi, G. Global epidemiology and future trends of heart failure/ G. Lippi, F. Sanchis-Gomar // AME Medical Journal. 2020. № 0 (5). С. 15–15.
69. Liu, M. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study/ M. Liu, F.Fang, X.X. Luo // International Journal of Cardiology. 2016. (206). С. 122–126.
70. Lupón, J. Barcelona Bio-HF Calculator Version 2.0: incorporation of angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI) and risk for heart failure hospitalization./ J. Lupon, J. Simpson, J.J.V. McMurray и др. // European journal of heart failure. 2018. T. 20. № 5. С. 938–940.

71. Marsan N. A., Comparison of Time Course of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy/ N.A. Marsan, G.B. Bleeker, R.J. van Bommel и др. // *American Journal of Cardiology*. 2009. № 5 (103). С. 690–694.
72. McAnulty, J. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias/ O.A. McAnulty, B. Halperin, J. Kron и др. // *New England Journal of Medicine*. 1997. № 22 (337). С. 1576–1584.
73. McMurray, J. J. V. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction/J.J.V. McMurray, .D. Solomon, S.E. Inzucchi и др. // *New England Journal of Medicine*. 2019. № 21 (381). С. 1995–2008.
74. Morales, M. A. Reverse left ventricular remodeling is more likely in non ischemic cardiomyopathy patients upgraded to biventricular stimulation after chronic right ventricular pacing/ M.A. Morales, U. Startari, G. rossi и др. // *Cardiovascular Ultrasound*. 2011. № 1 (9).
75. Mościński, M. Five-year survival of patients with chronic systolic heart failure of ischemic and non-ischemic etiology: Analysis of prognostic factors/ M. Mościński, B. Szyguła-Jurkiewicz, M. Zakliczyński и др.// *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2014. № 1 (11). С. 56–62.
76. Moss, A. J. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction/ J.A. Moss, W. Zareba, W.J. Hall и др. // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 12 (346). С. 877–883.
77. Mozaffarian, D. Prediction of mode of death in heart failure: The Seattle Heart Failure Model/ D. Mozaffarian, S.D. Anker, I. Anand и др. // *Circulation*. 2007. № 4 (116). С. 392–398.
78. Mozaffarian, D Prediction of mode of death in heart failure: The Seattle Heart Failure Model/ D. Mozaffarian, S.D. Anker, I. Anand и др. // *Circulation*. 2007. № 4 (116). С. 392–398.

79. Müller D. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction/ A. Remppis, P. Schauerte и др. // *Clinical Research in Cardiology*. 2017. № 11 (106). С. 893–904.
80. Nadeem, M. 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/ M. Nadeem, E.F. Tariq, H.M. Aslam и др. // *Cureus*. 2020. № 9 (12).
81. Nadeem, M. 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/ M. Nadeem, E.F. Tariq, H.M. Aslam и др. // *Cureus*. 2020. № 9 (12).
82. Nägele, H. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy/ H. Nägele, S. Behrens, C. Eisermann // *Europace*. 2008. № 12 (10). С. 1375–1380.
83. Neelagaru, S. B. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: Feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration/ S.B. Neelagary, J.E. Sanchez, S.K. Lau и др. // *Heart Rhythm*. 2006. № 10 (3). С. 1140–1147.
84. Neelagaru, S. B. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: Feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration/ S.B. Neelagary, J.E. Sanchez, S.K. Lau и др. // *Heart Rhythm*. 2006. № 10 (3). С. 1140–1147.
85. Ning, B. Cardiac contractility modulation attenuates structural and electrical remodeling in a chronic heart failure rabbit model/И. Ning, . Zhang, X. Song и др.// *Journal of International Medical Research*. 2020. № 10 (48). С. 1–13.
86. O'Connor, C. M. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure/ C.M. O'Connor, R.C. Starling, A.F. Hernandez и др. // *New England Journal of Medicine*. 2011. № 1 (365). С. 32–43.
87. Ohlow, M. A. The use of a quadripolar left ventricular lead increases successful implantation rates in patients with phrenic nerve stimulation and/or high pacing thresholds

- undergoing cardiac resynchronisation therapy with conventional bipolar leads/ Ь.А. Ohlow, B. Lauer, M. Brunelli и др. // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2013. № 2 (13). С. 58–65.
88. Packer, M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure/ M. Packer, A.J.C. Coats, M.B. Fowler и др. // *New England Journal of Medicine*. 2001. № 22 (344). С. 1651–1658.
89. Packer, M. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE)/ M. Packer, R.M. Calif, M.A. Konstam и др. // *Circulation*. 2002. № 8 (106). С. 920–926.
90. Packer, M. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure/ M. Packer, J.J.V. McMurray, A.S. Desai и др. // *Circulation*. 2015. № 1 (131). С. 54–61.
91. Packer, M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial/ M. Packer, S.D. Anker, J. Butler и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. № 11 (77). С. 1381–1392.
92. Park, M. Y. Characteristics of responders to cardiac resynchronization therapy: The impact of echocardiographic left ventricular volume/ M.Y. Park, R.K. Altman, M. Orencole и др. // *Clinical Cardiology*. 2012. № 12 (35). С. 779–780.
93. Pfeffer, M. A. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-overall programme/M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.B. Granger и др. // *Lancet*. 2003. № 9386 (362). С. 759–766.
94. Pitt, B. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)/ B. Pitt, R. Segal, F.A. Martinez и др. // *Lancet*. 1997. № 9054 (349). С. 747–752.
95. Pitt, B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure/ B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme и др. // *New England Journal of Medicine*. 1999. № 10 (341). С. 709–717.

96. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial - The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II/ B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal. и др.// Lancet. 2000. № 9215 (355). С. 1582–1587.
97. Pocock, S. J. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies/ S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J.V. McMurray и др. // European Heart Journal. 2013. № 19 (34). С. 1404–1413.
98. Ponikowski, P. World Heart Failure Alliance Global Heart Failure Awareness Programme / P. Ponikowski, S.D. Anker, K.F. Alhabib и др. //Heart failure Preventing disease and death worldwide. 2014.
99. Rain, C. Is carvedilol better than other beta-blockers for heart failure?/C. Rain, G. Raga // Medwave. 2015. № Suppl 1 (15). С. e6168.
100. Rigolli, M. Heart failure with preserved ejection fraction/ M. Rigolli, G.A. Whalley // Journal of Geriatric Cardiology. 2013. Т. 10. № 4. С. 369–376.
101. Röger S. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration/ S. Röger, J. Michels, F. Heggemann и др. // Journal of Electrocardiology. 2014. № 6 (47). С. 936–940.
102. Röger S. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads/ S. Röger, S. Said, A. Kloppe и др. // Journal of Cardiology. 2017. № 1 (69). С. 326–332.
103. Ruschitzka F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex./ F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh и др. // The New England journal of medicine. 2013. № 15 (369). С. 1395–1405.
104. Rydén L. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus: Results from the ATLAS trial/ L. Rydén, P.W. Armstrong, J.G.F. Cleland и др. // European Heart Journal. 2000. № 23 (21). С. 1967–1978.
105. Schau T. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure/ T. Schau, M. Seifert, J. Meyhfer и др. // Europace. 2011. № 10 (13). С. 1436–1444.

106. Shah, A. Heart Failure: A Class Review of Pharmacotherapy. A. Schah, D. Gandhi, S. Srivastava и др. /2017.
107. Shah, K. S. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes/ K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka и др. // Journal of the American College of Cardiology. 2017. № 20 (70). С. 2476–2486.
108. Steiner, S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes/ S. Steiner // Zeitschrift fur Gefassmedizin. 2016. Т. 13. № 1. С. 17–18.
109. Stix, G. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure/ G. Stix, M. Borggrefe, . Wolpert и др. // European Heart Journal. 2004. № 8 (25). С. 650–655.
110. Swedberg, K. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)/ K. Swedberg, U. Idanpaan-Heikkila, J. Remes // New England Journal of Medicine. 1987. № 23 (316). С. 1429–1435.
111. Tarantini, L. [и др.]. Clinical features and prognosis associated with a preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. / L. Tarantini, P. Faggiano, M.Senni и др.// Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology. 2002. № 11 (3). С. 656–664.
112. Tepper, D. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF)/ D. Tepper // Congestive Heart Failure. 1999. № 4 (5). С. 184–185.
113. Torp-Pedersen, C. A randomised trial of a pre-synaptic stimulator of DA₂-dopaminergic and α ₂-adrenergic receptors on morbidity and mortality in patients with heart failure/ C.A. Torp-Pedersen, L. Køber, J.E. Carlsen и др. // European Journal of Heart Failure. 2008. № 1 (10). С. 89–95.
114. Tschöpe, C. Clinical effects of cardiac contractility modulation in heart failure with mildly reduced systolic function/ C. Tschöpe, J. Butler, D. Farmakis и др. // ESC Heart Failure. 2020. № 6 (7). С. 3531–3535.

115. Veldhuisen D. J. van Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure)/ B.J. van Veldhuisen, A. Cohen-Solal M. Böhm и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. № 23 (53). С. 2150–2158.
116. Wasiak, M. Long-term clinical outcomes after placement of an implantable Cardioverter-Defibrillator: Does the etiology of heart failure matter? / M. Wasiak, M. Tajstra, L. Pyka и др.// *Kardiologia Polska*. 2020. № 4 (78). С. 318–324.
117. Wells, G. Cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials/ G. Wells, R. Parkash J.S. Healey и др. // *CMAJ*. 2011. № 4 (183). С. 421–429.
118. Wiegand, P. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study/ P. Wiegand, R. Chan, C. Jost и др. // *Circulation: Heart Failure*. 2020. № 4 (13).
119. Wikstrom, G. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial/ G. Wikstrom, C. Blomström-Lundqvist, B. Andren и др. // *European Heart Journal*. 2009. № 7 (30). С. 782–788.
120. Young J. B. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial/ J.B. Young, W.T. Abraham, A.L. Smith и др. // *Journal of the American Medical Association*. 2003. № 20 (289). С. 2685–2694.
121. Yu C. M. Impact of Cardiac Contractility Modulation on Left Ventricular Global and Regional Function and Remodeling/ C.M. Yu, J.Y.S. Chan, . Zhang и др. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009. № 12 (2). С. 1341–1349.
122. Zannad F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms/ F. Zannad, J.J.V. McMurray, H. Krum и др. // *New England Journal of Medicine*. 2011. № 1 (364). С. 11–21.
123. Zanker S.D. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. IMPULSE-HF a randomized controlled trial [Электронный ресурс]. URL: <https://esc365.escardio.org/Congress/200083-cardiac-contractility->

modulation-in-patients-with-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-impulse-hf-a-
randomized-controlled-trial (дата обращения: 17.06.2021).