DOI: 10.18087/cardio.2616

Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Павленко Т. А., Жиров И. В., Сапельников О. В., Акчурин Р. С.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, модуляция сердечной сократимости, оптимайзер

Ссылка для цитирования: Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Павленко Т. А., Жиров И. В., Сапельников О. В., Акчурин Р. С. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(2S):4–14

Резюме

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Несмотря на большое количество уже существующих медикаментозных препаратов с доказанной эффективностью и различных высокотехнологичных устройств, из-за большой экономической нагрузки на здравоохранение и негативного влияния на качество жизни непрерывно ведутся поиски новых возможностей лечения и профилактики СН. Развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз течения заболевания и увеличивает смертность от всех причин. Внедрение в клиническую практику нового поколения устройств модуляции сердечной сократимости Optimizer Smart® является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСН и ФП, не имеющих показаний или не получивших достаточного клинического эффекта от ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Pavlenko T. A., Zhirov I. V., Sapelnikov O. V., Akchurin R. S.
FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, cardiac contractility modulation, optimizer

For citation: Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Pavlenko T. A., Zhirov I. V., Sapelnikov O. V., Akchurin R. S. Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(2S):4–14

Summary

Heart failure is one of the main health care problems all over the world. Although, there are many drugs with proven effectiveness and hi-tech devices, there is a continuous process of searching new possibilities in heart failure prophylaxis going on because of huge economic burden and impact on life quality. Developing of atrial fibrillation in heart failure patients increases the risks of hospitalization and all-cause mortality. Appearance of new Optimizer Smart® system of cardiac contractility modulation is a perspective way of treatment in patients with heart failure and atrial fibrillation, who are not a candidate or have not got a good result from cardiac resynchronization therapy (CRT).

Сердечная недостаточность (СН) на настоящий момент является одной из главных проблем здравоохранения, и уже была названа пандемией, так как во всем мире около 26 млн человек страдает этим заболеванием [1]. Несмотря на предпринимаемые меры по лечению и профилактике, заболеваемость СН в ближайшие 15 лет может вырасти в полтора раза, тогда как пятилетняя выживаемость пациентов остается на уровне 50%. В различных странах более 10% от всех затрат здравоохранения на ССЗ приходятся на лечение ХСН, и по прогнозам экспертов данные затраты будут увеличиваться [2]. Из-за большой экономической нагрузки и влияния на качество жизни, помимо уже существующих медикаментозных препаратов (иАПФ и блокаторы рецепторов АII (БРА), β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина-неприлизина) и высокотехнологичных устройств (имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД), сердечная ресинхронизи-

рующая терапия (СРТ)), которые были созданы с целью уменьшения смертности и снижения прогрессирования заболевания, множество ресурсов мирового здравоохранения задействовано для поиска новых эффективных средств терапии СН.

Одной из основных сопутствующих патологий у пациентов с ХСН является фибрилляция предсердий (ФП). По данным различных популяционных исследований, до 20% всех пациентов с СН имеют ту или иную форму ФП [3–5]. Так, по данным Фрамингемского исследования [4], за более чем 38-летний период наблюдения было выявлено, что ХСН является одним из самых значимых факторов, предрасполагающих к развитию ФП, увеличивая вероятность возникновения данной аритмии в 6–8 раз по сравнению с общей популяцией.

Значительная часть пациентов с ХСН имеет сниженную ФВ ЛЖ и предрасположены к возникновению ФП вследствие нейрогуморальных изменений, а увеличенное давление наполнения ЛЖ ведет к дилатации левого предсердия и фиброзу, что ускоряет прогрессирование ФП. Развитие ФП у пациентов с тяжелой ХСН, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, ассоциировано с множеством негативных показателей течения СН [6] и увеличением частоты госпитализаций по поводу ее декомпенсации [7, 8]. Наличие ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ может потенциально ухудшать симптомы СН по нескольким причинам. Так, известно, что потеря полноценной систолы предсердий приводит к уменьшению диастолического наполнения ЛЖ и, таким образом, снижению сердечного выброса. Другой причиной являются длительные периоды неконтролируемой тахисистолии у пациентов с ФП, которые могут приводить к обратимому снижению сократительной способности миокарда, получившей в литературе название «тахикардиомиопатии» [9, 10]. Также при персистирующей форме ФП структурные изменения предсердий могут приводить к дилатации кольца митрального клапана и развитию функциональной митральной регургитации, что ведет к снижению сердечного выброса. Еще одной потенциальной причиной ухудшения течения ХСН при развитии ФП может являться нерегулярность сокращений желудочков [11].

После оценки сопутствующих ФР и коморбидных состояний, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований было показано, что ФП – это не просто фактор, усугубляющий клиническое течение заболевания, но и независимый предиктор смертности у пациентов с СН [12, 13]. Так, в многоцентровом исследовании MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) (при анализе данных до момента имплантации КВД) было показано, что дебют ФП увеличивает смертность от всех причин в когорте пациентов с ХСН.

Наряду с увеличением средней продолжительности жизни в мире, заболеваемость ХСН и ФП в ближайшие годы, по мнению экспертов, будет неуклонно расти [14]. Данный факт делает крайне актуальной разработку новых подходов к профилактике и лечению данных заболеваний, что невозможно без глубокого понимания патофизиологических процессов, лежащих в их основе.

Молекулярные механизмы ХСН

Электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов (ЭСК) – сложноорганизованный процесс электрического возбуждения клеток миокарда, состоящий из входа ионов кальция (Ca^{2+}) в клетку, их внутриклеточного транспорта, последующего укорочения саркомеров и сокращения миофибрилл [15]. Важность Ca^{2+} в сердечном сокращении была описана еще в классических экспериментах Ringer S. в 1883 г. [16]. Наиболее известным нейрогуморальным регулятором ЭСК является β-адренергическая система, состоящая из β-адренорецепторов (β-АР), адреналина и норадреналина, однако существуют и иные механизмы, такие как паракринная регуляция. К примеру, эндотелиальные клетки сердца являются хорошо известными физиологическими паракринными модуляторами кардиомиоцитов, осуществляя свое действие преимущественно через оксид азота и эндотелин-1. Более того, последние исследования показали, что и другие клетки сердца (например, фибробласты, патологические миофибробласты, мезенхимальные стволовые клетки) также могут влиять на ЭСК через паракринные механизмы: они секретируют простагландины, натрийуретические пептиды, AII, кинины, реактивные формы кислорода, пурины, нейрорегулин – 1, белок из семейства паратиреоидного гормона и множество иных активных веществ [17]. Важно отметить, что эти механизмы работают намного медленнее, чем β-адренергический путь, и больше отражают морфологическое состояние кардиомиоцита.

Электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов – ключевой механизм, который связывает транспорт Ca^{2+} для активного сокращения и последующего расслабления клеток миокарда. После сверхпорогового возбуждения миоцита Ca^{2+} быстро входит в цитозоль клетки через активированные Ca^{2+} каналы L-типа. Этот входящий кальциевый ток запускает выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) через Ca^{2+} каналы, также известные как рианодиновые рецепторы (RyR2). После достижения критической концентрации и связывания Ca^{2+} с тропонином С запускается сокращение кардиомиоцита. В нормальной физиологии определенный процент Ca^{2+} из цитозоля кардиомиоцита в диастолу перемещается обратно в СР посредством SERCA (Ca^{2+}-АТФаза саркоплазматического ретикулума), формируя «резервуар» для последующего цикла сокращения. Уменьшение

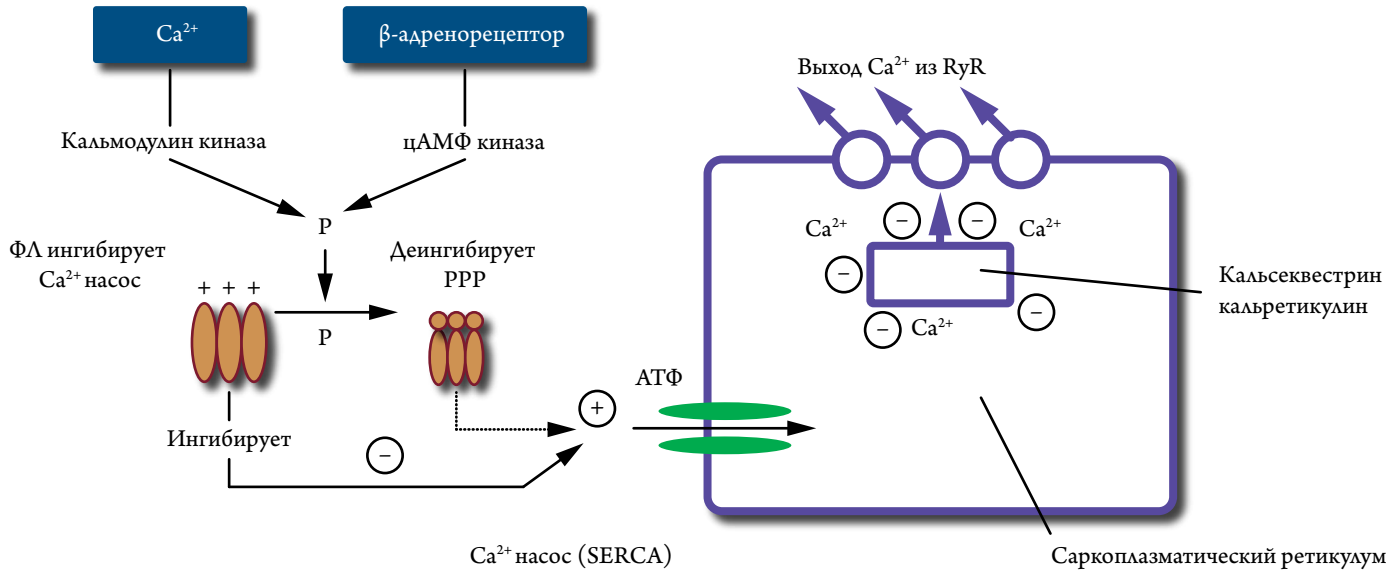
концентрации цитоплазматического Ca^{2+} прекращает сокращение и инициирует расслабление кардиомиоцита. Регуляция данного механизма через β-АР осуществляется следующим образом: связывание β-АР с норадреналином/адреналином приводит к активации гуанозинтрифосфат-связывающего протеина α, стимуляции аденилатциклазы (АЦ) и увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение внутриклеточного цАМФ ведет к активации протеинкиназы А (ПКА), которая, в свою очередь, фосфорилирует белки кальциевых каналов и, таким образом, увеличивает ток Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы L-типа и через RyR2-рецептор. В дополнении, ПКА фосфорилирует белок фосфоламбан, уменьшая его ингибирующее действие на SERCA и позволяет увеличить запасы Ca^{2+} внутри СР (рис. 1, адаптировано из [18]). В итоге ПКА фосфорилирует тропонин I, что улучшает расслабление кардиомиоцитов посредством уменьшения чувствительности филаментов к кальцию. Упрощенный механизм этого крайне сложного процесса сопряжения представлен на рисунке 2 (адаптировано из [17]).

Одной из моделей развития СН является модель нарушения циркуляции Ca^{2+}, при которой патологическое изменение кальциевых токов приводит к снижению сердечной сократимости [15]. Среди механизмов этого процесса существует так называемая диастолическая «утечка» Ca^{2+} через поврежденные RyR2 рецепторы. Выход ионов Ca^{2+} из СР уменьшает количество Ca^{2+}, который может быть высвобожден в процессе активации каналов в систолу, таким образом, ослабляя сокращение. Молекулярные механизмы «поломки» RyR2 на настоящий момент до конца не известны: некоторые ученые связывают «утечку» Ca^{2+} с фосфорилированием рецептора на уровне серина 2 808 фосфокиназой А, другие – фосфорилированию на уровне серина 2814 другим ферментом – Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой протеинкиназой II.

Еще одной патологией Ca^{2+} токов, которая может играть ключевую роль в развитии ХСН, является уменьшение экспрессии белка, кодирующего SERCA. Потеря функции SERCA насоса приводит к уменьшению количества высвобождаемого из СР Ca^{2+} во время систолы, и, как следствие, к систолической дисфункции ЛЖ и желудочковым тахиаритмиям. Нарушение функции SERCA также уменьшает количество и скорость удаления Ca^{2+} из цитоплазмы, вызывая диастолическую дисфункцию миокарда.

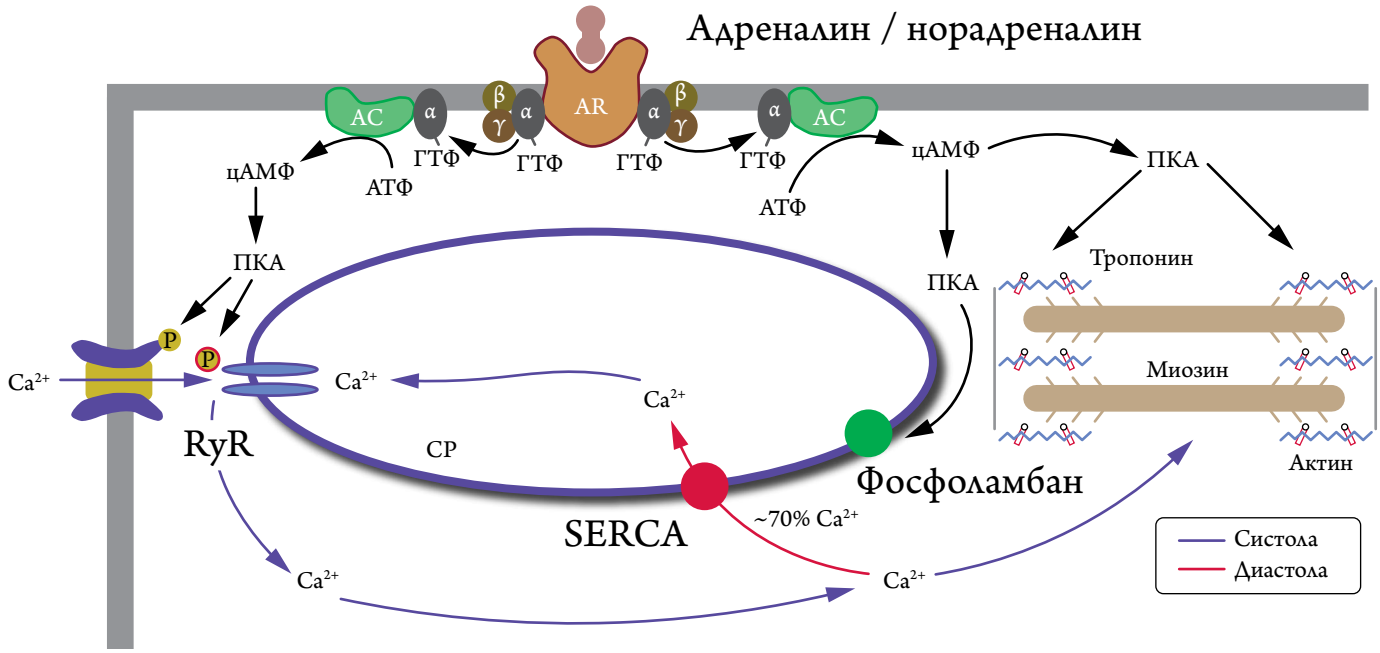
Другим механизмом изменения обмена Ca^{2+} при ХСН является нарушение функции и снижение экспрессии фосфоламбана. В дефосфорилированном состоянии фосфоламбан ингибирует SERCA. Стимуляция β-АР в норме вызывает фосфорилирование фосфоламбана и, таким образом, стимулирует SERCA, усиливая как сокращение, так и расслабление кардиомиоцита. Возникающее при ХСН уменьшение чувствительности β-АР миокарда снижает фосфорилирование фосфоламбана и опосредованно приводит к прогрессированию как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Рис. 1. Работа SERCA



Внутри саркоплазматического ретикулума (СР) Ca^{2+} прикрепляется к белку кальсеквестрину. Увеличение скорости возврата Ca^{2+} в СР увеличивает скорость расслабления (лузитропный эффект). Фосфоламбан при фосфорилировании снижает свое ингибирующее действия на Ca^{2+} насос, которое оказывает дефосфорилированная форма. Таким образом, захват Ca^{2+} увеличивается либо в ответ на увеличение цитозольного Ca^{2+}, либо в ответ на β-адренергическую стимуляцию, которая активирует цАМФ-киназу.

Рис. 2. Механизм электромеханического сопряжения кардиомиоцитов



Особенности патофизиологии ФП при ХСН

Механизмы развития ФП зависят от того, является ли ФП идиопатической или возникает на фоне какого-либо структурного изменения сердца или соматического заболевания. Множество экспериментальных и клинических наблюдений показали, что как триггерные механизмы, так и электрофизиологический субстрат ФП у пациентов с ХСН отличается от пациентов без структурных заболеваний сердца [19].

Так, в исследованиях Chang S.L. с соавт. [20] было показано, что кардиомиоциты в легочных венах кроликов с ХСН имеют большую частоту возникновения поздних постдеполяризаций, чем в группе контроля, что может способствовать развитию ФП при СН.

Ремоделирование ионных каналов в предсердиях при ХСН приводит к более сбалансированному уменьшению входящих и выходящих токов, не изменяя или удлиняя потенциал действия (ПД) [21]. Это отличается от классической модели ФП с частыми сокращениями предсердий, где имеет место укорочение ПД. Таким образом, изменения тока ионов при ХСН не приводят к возникновению re-entry в предсердиях. Однако иные механизмы, такие как увеличение активности Na^+-Ca^{2+}-насоса, могут приводить к возникновению постдеполяризаций, а также снижению экспрессии RyR2 и SERCA2, способствуют внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} и потенцируют развитие ФП при ХСН. Еще одной причиной возникновения ФП при ХСН является развитие интерстициального фиброза в предсердиях. Так, имеются данные, что изменения внутриклеточных токов Ca^{2+} регулируют пролиферацию и транскрипцию фибробластов в коллаген-секретирующие миофибробласты в предсердиях [22], что приводит к дисперсии проведения, формируя потенциальный субстрат re-entry. Именно на предотвращение процессов фиброза в настоящий момент направлена значительная часть медикаментозной терапии СН.

Возможности лечения пациентов с ХСН и ФП

Оптимизация медикаментозной терапии до сих пор является камнем преткновения ведения пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Фармакотерапия включает в себя иАПФ и БРА, β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Также несколько лет назад в терапию ХСН был включен препарат сакубитрил/валсартан, который рекомендован пациентам с максимальной целевой дозой иАПФ и САД >100 мм рт. ст. Симптомным пациентам с ФВ ЛЖ 35% или менее, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, рекомендуется первичная профилактика внезапной смерти в виде имплантации КВД.

Лечение ХСН, сопровождающейся ФП, представляет собой определенные сложности. По сравнению с пациентами с синусовым ритмом, больные, страдающие ХСН и ФП, имеют худший прогноз течения заболевания [23], в связи с чем одной из терапевтических стратегий является контроль ритма у данной когорты пациентов. Однако до сих пор не определены оптимальные методы поддержания синусового ритма у пациентов с ХСН. Так, медикаментозное лечение антиаритмическими препаратами ограничено назначением амиодарона – препарата с множеством побочных эффектов, в особенности при его длительном применении; применения препаратов I класса и соталола у пациентов со сниженной ФВ необходимо избегать. Поскольку эффективность

медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов с ХСН остается субоптимальной, достаточно перспективной стратегией лечения представляется катетерная абляция. Так, по результатам опубликованного в 2018 г. исследования CASTLE–AF (Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation), было показано снижение смертности от всех причин и незапланированных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе катетерной абляции. Однако множество дискуссий на тему дизайна данного исследования и критериев включения и исключения пациентов, возникших в научных кругах после публикации результатов, свидетельствуют о том, что для окончательного понимания позиции катетерной абляции в лечении ФП при ХСН необходимо дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований с репрезентативной выборкой пациентов [24].

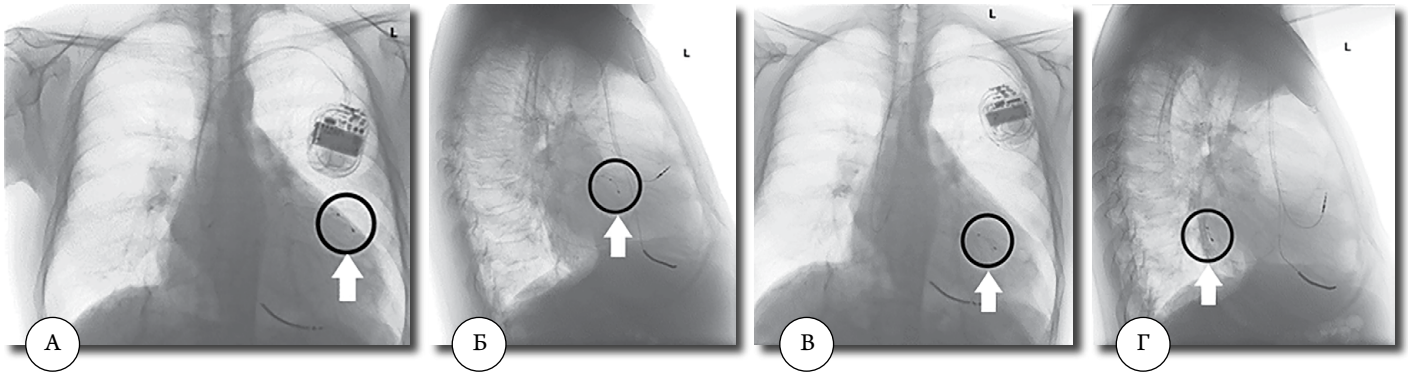
Помимо имплантации КВД как устройства для профилактики внезапной сердечной смерти, с начала 1990-х годов в терапии СН стала широко применяться СРТ – кардиостимуляторы-ресинхронизаторы, в том числе с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Помимо этого, в терапию ХСН постепенно внедряются новые устройства: модуляторы сердечной сократимости [25], используемые с 2001 г., а также активаторы барорефлекса, первое клиническое применение которых было описано в 2008 г. [26].

Согласно позиции европейских экспертов, имплантация СРТ показана пациентам с симптомной, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ХСН с ФВ ≤35% и комплексом QRS ≥ 130 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и снижения смертности [23]. В российских рекомендациях общества специалистов по СН, опубликованных в 2018 г. [27], показания к ресинхронизирующей терапии несколько ужесточены: комплекс QRS должен быть не менее 130 мс при наличии блокады левой ножки и не менее 150 мс при блокаде правой ножки пучка Гиса и неспецифическом нарушении внутрижелудочковой проводимости. Для пациентов с ФП дополнительными критериями согласно европейским рекомендациям являются III–IV ФК по NYHA и возможность обеспечения бивентрикулярной стимуляции («захвата») [23], а согласно российским – ФК II–IV по NYHA, наличие блокады левой ножки пучка Гиса и так же возможность обеспечения бивентрикулярного захвата [27].

Основной идеей СРТ является устранение электрически-индуцированной механической диссинхронии миокарда (как межжелудочковой, так и между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ). Диссинхрония приводит к усилению ремоделирования желудочков, снижению ФВ, увеличению степени митральной регургитации. Однако пул пациентов, которые могут являться потенциальными ответчиками на СРТ среди больных ХСН, не велик. Так, наибольший эффект от СРТ могут получить пациенты с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, верифицированной по более строгим, чем классические, критериям: ширина комплекса QRS более 150 мс и «зазубренный» желудочковый комплекс [28]. Также критическим моментом в имплантации СРТ является позиция левожелудочкового электрода: стимуляция должна осуществляться с задней или задне-боковой части ЛЖ в базальной или средней трети, что не всегда возможно ввиду сложной анатомии коронарного синуса. Важность позиции левожелудочкового электрода продемонстрирована на рисунке 3 (адаптировано из [25]).

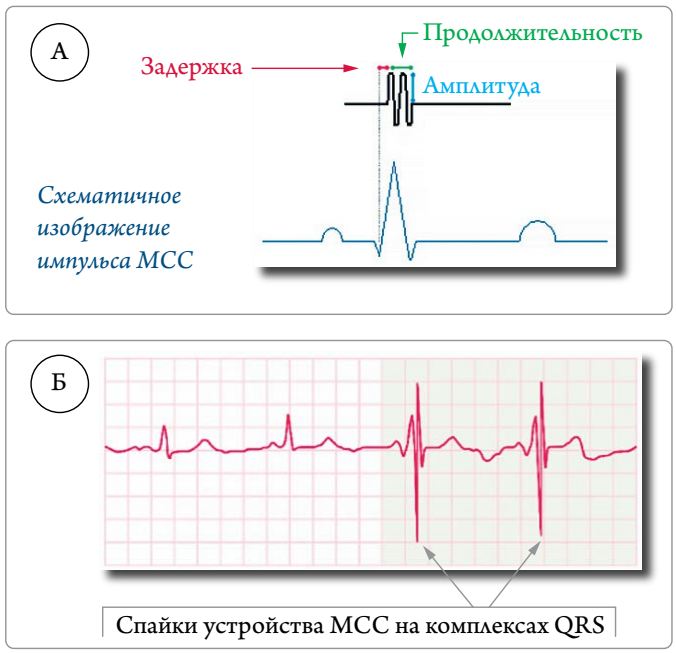
Необходимым значением ЛЖ стимуляции является значение более 98%, при меньшем значении отмечается рост смертности больных ХСН [29–31]. Главными факторами снижения ЛЖ стимуляции являются: неправильно запрограммированная атриовентрикулярная (АВ)

Рис. 3. Рентгенография грудной клетки у пациента неответчика на СРТ



Левожелудочковый электрод (выделен кругом) был имплантирован в переднюю позицию (А, Б). После перемещения электрода в заднебоковую позицию был достигнут клинический эффект от СРТ (В, Г).

Рис. 4. Модуляция сердечной сократимости: схематичное изображение импульса МСС (А) и артефакты стимула на ЭКГ (Б)



задержка, тахиаритмии, преимущественно ФП, и желудочковая экстрасистолия. По данным мета-анализа, включавшего в себя 80768 пациентов [32], у тех пациентов, чей процент бивентрикулярной стимуляции достигал 98% и более, неверно установленная АВ задержка являлась причиной потери желудочкового захвата в 34% случаев, предсердные тахикардии и ФП в 31%, а желудочковые экстрасистолы в 17% случаев. Основными причинами низкой эффективности СРТ при ФП являются высокая частота желудочковых сокращений и нерегулярный ритм, что может приводить к возникновению большого количества сливных и псевдосливных комплексов, и таким образом уменьшать процент эффективной бивентрикулярной стимуляции. Также ввиду отсутствия синхронизации с регулярным синусовым ритмом возможности подбора оптимальной межжелудочковой задержки (V–V) у данной группы пациентов становятся крайне ограниченными. Таким образом, у большинства пациентов с сохраненным АВ проведением адекватная бивентрикулярная стимуляция может быть достигнута только посредством аблации АВ соединения – вмешательства, рутинное использование которого при имплантации СРТ при ФП является крайне дискутабельным.

Модуляция барорецепторов является хорошо изученным методом в терапии пациентов с рефрактерной АГ. Стимуляция барорецепторов ведет к снижению тонуса симпатической и повышению тонуса парасимпатической нервной системы. Последняя значительно подавлена у пациентов с ХСН. Система Баростим (BarostimNeo®, CVRX) состоит из устройства, имплантируемого в область грудной мышцы, и стимуляционного электрода, имплантируемого в область каротидного синуса (обычно справа). Первые положительные результаты метода были продемонстрированы в исследовании HOPE4HF (Hope for Heart Failure) [33]: у пациентов с баростимуляцией было достигнуто значительное улучшение показателей теста 6-мин ходьбы, качества жизни, ФК по NYHA. В настоящий момент начато рандомизированное исследование BeAT-HF (Baroreflex Activation Therapy® for Heart Failure) [34], а также немецкий многоцентровой регистр BiRD-HF-Register (DRKS00013297), результаты которых будут обнародованы не ранее 2021 года.

Модуляция сердечной сократимости

Модуляция сердечной сократимости (МСС) представляет собой нанесение импульсов высокой амплитуды (7,5 В длительностью 22 мс), не вызывающих возбуждение клеток, в абсолютный рефрактерный период желудочков [25] (рис. 4, адаптировано из [35]). Данная методика на рынке представлена устройством Optimizer® (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA). Последним поколением устройства является Optimizer Smart® с двумя желудочковыми электродами [36].

Развитие МСС как методики, применяемой в клинической практике, берет свое начало из поздних 1990-х годов. Однако ранее проводимые исследования на изолированных кардиомиоцитах с применением техники локальной фиксации потенциала уже в 1969 г. показали, что стимул, нанесенный в абсолютный рефрактерный период через электроды, расположенные внутри и снаружи клетки, увеличивает вход Ca^{2+} через мембрану клетки и улучшает сократимость кардиомиоцитов [37, 38]. В 2001 г. ученые обнаружили, что похожие эффекты возникают, даже если стимул нанесен только с наружной поверхности кардиомиоцита без использования внутриклеточного электрода [39]. В дальнейшем было продемонстрировано, что положительные результаты стимуляции могут быть достигнуты не только при локальном воздействии на клетку, но и при стимуляции большей поверхности с помощью стандартных электродов кардиостимулятора. Причем с помощью нанесения сигналов в абсолютный рефрактерный период кардиомиоцитов может быть увеличена сократимость не только поврежденного сердца, но и здорового миокарда [39].

Первое устройство МСС было имплантировано пациенту в 2001 г. [40, 41], а первое исследование терапевтических эффектов на людях выполнено в 2004 г. [42]. На настоящий момент более 3000 пациентов с ХСН получили устройство МСС, учитывая пациентов, включенных в мета-анализ Кокрановской базы данных, по результатам которого была доказана эффективность МСС в увеличе-

нии пикового потребления кислорода и улучшении качества жизни пациентов с ХСН [43].

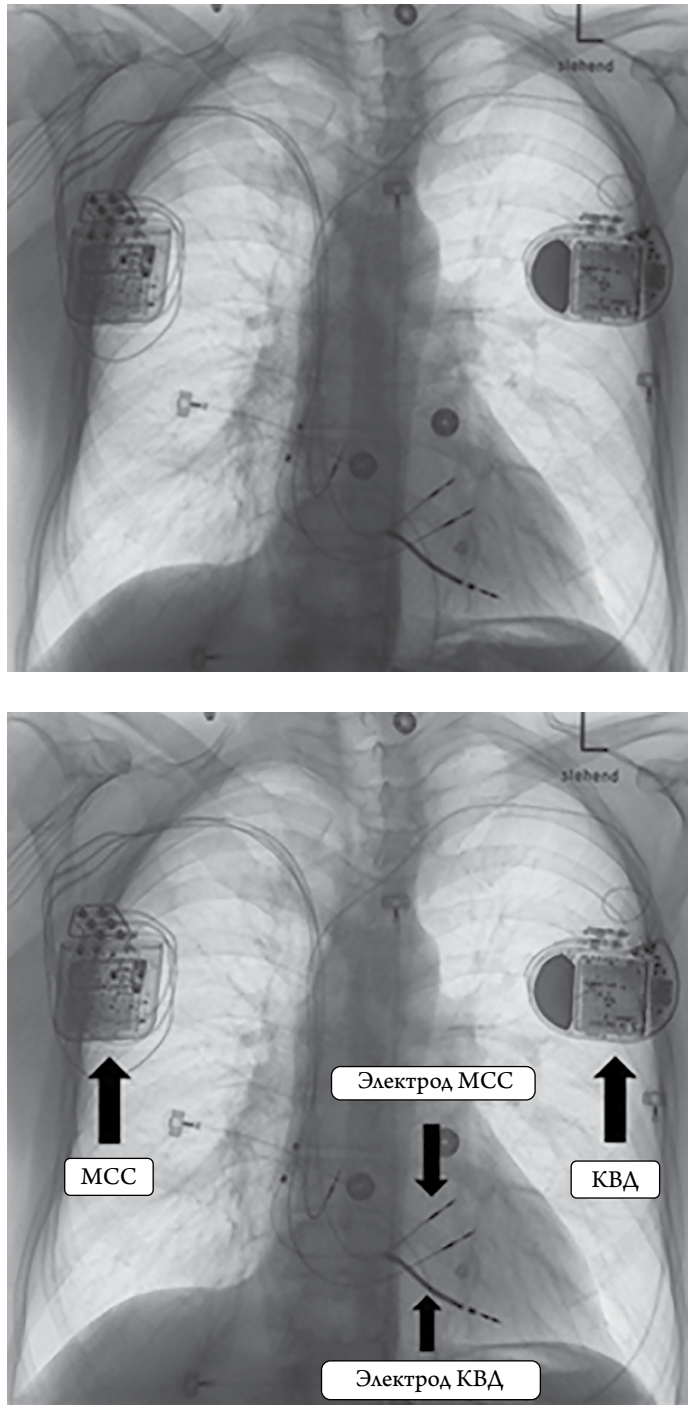
Большинство пациентов, которым имплантируется устройство МСС, так же имеют показания к имплантации КВД в рамках первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Так как КВД имплантируются преимущественно в левую грудную область, имплантация устройства МСС обычно происходит справа (рис. 5, адаптировано из [44]). Два электрода МСС имплантируются справа в среднюю треть МЖП. Так как многие пациенты, которым имплантируется устройство МСС, уже имеют КВД, необходимо соблюдать осторожность: электроды МСС должны располагаться хотя бы в 2 см от электрода КВД, чтобы исключить их взаимодействие во время стимуляции. В дополнение, в первых поколениях устройств МСС дополнительно имплантировался предсердный электрод [25].

Благодаря внедрению нового алгоритма стимуляции в настоящем поколении устройств Optimizer Smart® отсутствует необходимость детекции предсердной активности, вследствие чего МСС может быть предложена пациентам с ФП. Чтобы и дальше уменьшить количество имплантируемых электродов, было проведено пилотное исследование со стимуляцией одним правожелудочковым электродом – результаты группы с одноэлектродной стимуляцией оказались не хуже стандартного протокола МСС [45]. С целью уменьшения числа имплантируемых электродов, было продемонстрировано возможное сочетание устройства МСС и подкожного КВД, а также ожидается выход КВД с интегрированными функциями МСС [46].

Длительность стимуляции устройства МСС в течение дня составляет от 5 до 12 часов, причем небольшое рандомизированное исследование не показало значимых различий в эффективности стимуляции в зависимости от ее длительности [47]. Система Optimizer® имеет аккумулятор, что позволяет пациентам самостоятельно подзаряжать устройство 1 раз в неделю. Настоящие рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН от 2016 г. упоминают МСС как терапевтическую опцию у некоторых пациентов с ХСН [23].

Механизм действия МСС включает в себя несколько ключевых моментов. Так, первым увеличивается показатель dP/dt ЛЖ (скорость увеличения давления в полости ЛЖ в начале систолы, один из показателей систолической функции ЛЖ), что не сопровождается увеличением потребления миокардом кислорода. Этот эффект обнаруживается сразу после начала стимуляции как in vitro, так и in vivo [48]: в проведенном экспериментальном исследовании у собак с СН МСС увеличивала ФВ ЛЖ всего через час после начала стимуляции [49]. Увеличение ФВ ЛЖ, ударного объема, dP/dt ЛЖ было подтверждено

Рис. 5. Рентгенография грудной клетки у пациента с имплантированным МСС и КВД



при дальнейшем наблюдении. Увеличение сократимости миокарда вследствие МСС предположительно обусловлено изменением содержания Ca^{2+} и влиянием фосфорилирования фосфоламбана в кардиомиоцитах.

В исследовании Imai M. с соавт. на собаках было продемонстрировано несколько возможных эффектов МСС [50]. Первым из них является то, что МСС быстро индуцирует изменения в экспресии генов. Множество ранее выполненных исследований на in vitro моделях показали, что низкочастотные низкоинтенсивные электромагнитные поля могут в течение нескольких минут увеличить

экспрессию генов [51]. Предполагается, что электромагнитные поля могут усиливать реакции переноса электронов, которые, в свою очередь, стимулируют транскрипцию, взаимодействуя с электронами в ДНК (дестабилизируя водородные связи, соединяющие 2 цепи ДНК). Также имеются доказательства, что электромагнитные поля более эффективно стимулируют транскрипцию, когда их действие повторяется во времени в последовательностях, похожих на естественный ритм процесса, подвергающегося воздействию. Так, при МСС стимулы наносятся последовательно (несколько часов в день) и синхронно с естественными сердечными сокращениями [36]. Примером, демонстрирующим увеличение транскрипции генов под воздействием МСС, является работа Zhang F. cc соавт. [52], показавших увеличение экспрессии микроРНК и самого белка SERCA в группе ХСН и МСС по сравнению с группой ХСН. Однако изменения в экспрессии генов не могут вызывать быстрые изменения функции клеток, так как синтез белка занимает достаточно долгое время. В фундаментальных исследованиях [53] было продемонстрировано, что электромагнитные поля могут изменять ферментативные реакции: в ранее упомянутом исследовании Zhang F. с соавт. [52] также было обнаружено, что под действием МСС происходит усиленное фосфорилирование фосфоламбана в течение первых 2 часов от начала стимуляции. Фосфорилирование фосфоламбана увеличивает содержание Ca^{2+} в СР, усиливая активность и (или) аффинность SERCA к Ca^{2+}. В свою очередь, это увеличивает циркуляцию внутриклеточного Ca^{2+} и, таким образом, улучшает сократимость. Также изменения во внутриклеточных токах Ca^{2+} сами по себе связаны с изменениями в экспрессии генов различных белков [54].

Неотъемлемым элементом прогрессирования ХСН является развитие интерстициального фиброза миокарда. В исследовании Zhang F. с соавт. было продемонстрировано уменьшение миокардиального фиброза и отложения коллагена у кроликов с ХСН, подвергшихся терапии МСС, по сравнению с группой контроля [55]. Также в наблюдательных исследованиях у пациентов с ХСН и имплантированным устройством МСС отмечалось обратное ремоделирование измененной геометрии ЛЖ по данным 3D ЭхоКГ в течение 3-х месяцев наблюдения [36].

Таким образом, существуют несколько механизмов, благодаря которым МСС может улучшать функциональные свойства кардиомиоцитов как непосредственно после воздействия, так и в отсроченном периоде.

Эффекты МСС в клинической практике

МСС восстанавливает нормальную молекулярно-генетическую программу развития кардиомиоцитов и нормализует содержание Ca^{2+} в СР. Эти изменения быстро возникают в области рядом с электродом, в дальнейшем, на протяжении месяцев, затрагивают все отделы сердца [56]. Первые наблюдательные клинические исследования показали быстрое увеличение dP/dt ЛЖ, а также воспроизводимость и клиническую безопасность эффектов МСС. Исследование FIX–CHF-4 [57] было первым рандомизированным двойным слепым перекрестным исследованием, включавшим 164 пациента с ФВ <35% и симптомной ХСН ФК II–III по NYHA. В течение фазы терапии отмечалось значительное улучшение пикового потребления кислорода и качества жизни [57]. Исследование FIX-HF-5 включало 428 пациентов с ФВ ≤35%, ХСН ФК II–III по NYHA, узким комплексом QRS и подобранной оптимальной медикаментозной терапией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа с использованием МСС и группа контроля. Однако выбранная Food and Dud Administration (FDA) первичная конечная точка (изменение вентиляционного анаэробного порога хотя бы на 20% в течение 24 недель), которая никогда не оценивалась в других исследованиях по ХСН, не была достигнута. Отмечалось значительное улучшение пикового потребления кислорода и качества жизни у пациентов в группе МСС [58]. При дальнейшем анализе подгрупп пациенты с NYHA ФК III и ФВ ≥ 25% продемонстрировали значительный эффект от МСС: в этой подгруппе были достигнуты все конечные точки [59]. В дальнейшем было выполнено несколько наблюдательных исследований с длительным периодом наблюдения, где в группах МСС было продемонстрировано улучшение ФК по NYHA, качества жизни, ФВ ЛЖ, снижение уровня NT-proBNP (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида) [60–62]. В исследовании случай-контроль с 6-летним периодом наблюдения смертность от всех причин была ниже в группе МСС, данный эффект был особенно заметен у пациентов с ФВ от 25 до 40% [63].

При развитии ХСН у пациентов часто возникает замедление деполяризации желудочков, ведущее к увеличению ширины комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом течения заболевания [64]. Проспективное исследование, включившее в себя 70 пациентов с ХСН и исходно нормальной шириной комплекса QRS, показало, что МСС препятствует расширению комплекса QRS на протяжении 3 лет наблюдения при сравнении с группой контроля [65]. Также было продемонстрировано положительное влияние МСС на клиническое состояние пациентов, являвшихся «неответчиками» на СРТ [66].

Возможности применения МСС у пациентов с ФП

Трудности подбора медикаментозной терапии у пациентов с ХСН и ФП, низкая эффективность СРТ и неудовлетворительные прогнозы течения заболевания у данной

категории больных требуют поиска новых эффективных методов терапии СН при ФП. Одним из таких методов является использование нового поколения устройств МСС Optimizer Smart®, не требующих имплантации предсердного электрода.

Первое клиническое исследование МСС у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и постоянной ФП [67] было выполнено в 2014 г.: пятерым пациентам с ФП была произведена замена КВД или ЭКС на СРТ с запрограммированной низкой чувствительностью предсердного электрода, в связи с чем осуществлялась последовательная стимуляция предсердий с последующей бивентрикулярной стимуляцией. Устройство МСС воспринимало предсердный стимул как волны Р, что вело к нанесению желудочковых стимулов. На фоне данной терапии было достигнуто улучшение клинического состояния пациентов (снижение ФК по NYHA, уменьшение числа баллов по Миннесотскому опроснику качества жизни). В дальнейшем для устройств МСС был разработан алгоритм, не требующий детекции предсердной активности, внедренный в новое поколение устройств Optimizer (Optimizer Smart®). Продолжающееся на настоящий момент крупное исследование FIX-HF-5CA (протокол оценки Optimizer Smart System у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН и ФВ 25–45%) не включает в себя пациентов с ФП. Однако уже появилось несколько самостоятельных клинических наблюдений различных центров по использованию МСС у пациентов с ФП. Так, в работу Kloppe A. с соавт. [68] было включено 19 пациентов со стандартными показаниями к МСС, 90% пациентов имели ту или иную форму ФП. Пациентам имплантировалось устройство Optimizer Smart®, после чего период наблюдения составил 4 недели. Было отмечено значительное улучшение ФК по NYHA (p<0,001), а также тенденция к улучшению качества жизни по данным опросника WHOQOL (опросник качества жизни, разработанный ВОЗ). Процент эффективной стимуляционной терапии составил более 90% вне зависимости от ритма предсердий. В единичных исследованиях, включавших небольшое количество пациентов с ФП [69], после имплантации Optimizer Smart® также была отмечена положительная динамика в виде незначительного увеличения ФВ ЛЖ и улучшения качества жизни.

Заключение

Сердечная недостаточность остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Непрерывно ведутся поиски новых возможностей лечения и профилактики данной нозологии. Развитие ФП у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз течения заболевания и увеличивает смертность от всех причин. Внедрение в клиническую практику нового поколения устройств МСС Optimizer Smart® является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСН и ФП, не имеющих показаний или не получивших достаточного клинического эффекта от СРТ. Для понимания возможностей модулирующих устройств у пациентов с СН и ФП необходимо проведение полноценных клинических исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. ESC Heart Failure. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
3. Rasoul D, Ziaei F, Shan S, Khan J, Bhayani R, Shakir S et al. 11 The Decennial Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. Heart. 2016;102(Suppl 6):A7.2-A8. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309890.11
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
5. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. European Journal of Heart Failure. 2007;9(5):502–9. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.021
6. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(1):197–204. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00221-6
7. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. European Heart Journal. 2005;26(13):1303–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi166
8. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjær H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N et al. Effect of Cardiac Resynchronization on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Severe Heart Failure. Circulation. 2006;114(1):18–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560
9. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. International Journal of Cardiology. 2013;168(4):4093–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.017
10. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. Postgraduate Medical Journal. 2012;88(1046):706–12. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130698
11. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. The American Journal of Cardiology. 1996;78(12):1433–6. PMID: 8970422
12. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic

heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(10):1997–2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.060
13. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, Moss AJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Efficacy in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction (from the MADIT II Population). The American Journal of Cardiology. 2005;95(12):1487–91. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.021
14. Liang JJ, Callans DJ. Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Cardiac Failure Review. 2018;4(1):1. DOI: 10.15420/cfr.2018:3:1
15. Braunwald E. Heart failure. JACC. Heart failure. 2013;1(1):1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002
16. Ringer S. A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contraction of the Heart. The Journal of Physiology. 1883;4(1):29-42.3. PMID: 16991336
17. Mayourian J, Ceholski DK, Gonzalez DM, Cashman TJ, Sahoo S, Hajjar RJ et al. Physiologic, Pathologic, and Therapeutic Paracrine Modulation of Cardiac Excitation-Contraction Coupling. Circulation Research. 2018;122(1):167–83. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311589
18. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. -Philadelphia: Saunders; Editors: Braunwald, E, Bonow, RO 2012.-1961p. ISBN 978-1-4377-0398-6
19. Wanwarang W, Shin-Ann Chen. Atrial Fibrillation Pathophysiology Heart Failure. The Journal of innovations in cardiac rhythm management. [Internet] 2012. Available at: http://www.innovationsincrm.com/cardiac-rhythm-management/2012/july/300-atrial-fibrillation-pathophysiology-heart-failure
20. Chang S-L, Chen Y-C, Yeh Y-H, Lin Y-K, Wu T-J, Lin C-I et al. Heart Failure Enhanced Pulmonary Vein Arrhythmogenesis and Dysregulated Sodium and Calcium Homeostasis with Increased Calcium Sparks. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2011;22(12):1378–86. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02126.x
21. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca2+ channel abnormalities : cause, consequence, or innocent bystander? Circulation Research. 1999;85(5):473–6. PMID: 10473677
22. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. Circulation Research. 2014;114(9):1483–99. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
24. Packer M, Kowey PR. Building Castles in the Sky: Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. Circulation. 2018;138(8):751–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034583
25. Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. Herz. 2018;43(5):415–22. DOI: 10.1007/s00059-018-4710-6
26. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure First experience in man. European Journal of Heart Failure. 2008;10(9):884–91. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016
27. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(S6):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
28. Bryant AR, Wilton SB, Lai MP, Exner DV. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. Journal of Electrocardiology. 2013;46(2):147–55. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.12.003
29. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace. 2012;14(10):1490–7. DOI: 10.1093/europace/eus193
30. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(4):355–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.043
31. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rhythm. 2011;8(9):1469–75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.04.015
32. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012;5(5):884–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.973776
33. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2015;3(6):487–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.02.006
34. Barostim Neo® - Baroreflex Activation Therapy® for Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627196
35. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2012;14(7):703–12. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs078
36. Impulse Dynamics – Innovative HF Therapy Solution. Av. at: https://www.impulse-dynamics.com/int/.
37. Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. Inotropic Effects of Electric Currents. Circulation Research. 1969;24(3):409–45. DOI: 10.1161/01.RES.24.3.409
38. Antoni H, Jacob R, Kaufmann R. Mechanical response of the frog and mammalian myocardium to changes in the action potential duration by constant current pulses. Pflugers Archiv European Journal of Physiology. 1969;306(1):33–57. DOI: 10.1007/BF00586610
39. Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, Nass O, Aviv R, Sharov VG et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. Heart Failure Reviews. 2001;6(1):45–53. PMID: 11248767
40. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, Meloni C, Haddad W, Aviv R et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. Heart Failure Reviews. 2001;6(1):55–60. PMID: 11248768
41. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2002;90(12):1307–13. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0
42. Stix G. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. European Heart Journal. 2004;25(8):650–5. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
43. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Cardiology. 2014;175(2):352–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005
44. Bellmann B, Roser M, Muntean BG. A defective implanted defibrillator or not - that is the question! Kerala Heart Journal. 2016;5(2):http://keralaheartjournal.in/ojs/index.php/KHJ/article/view/61

45. Röger S, Said S, Kloppe A, Lawo T, Emig U, Rousso B et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. Journal of Cardiology. 2017;69(1):326–32. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.06.015
46. Kuschyk J, Stach K, Tülümen E, Rudic B, Liebe V, Schimpf R et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: First single-center experience with other cardiac implantable electronic devices. Heart Rhythm. 2015;12(11):2230–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.06.022
47. Kloppe A, Mijic D, Schiedat F, Bogossian H, Mügge A, Rousso B et al. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: A preliminary report. Cardiology Journal. 2016;23(1):114–9. DOI: 10.5603/CJ.a2015.0073
48. Burkhoff D, Shemer I, Felzen B, Shimizu J, Mika Y, Dickstein M et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. Heart Failure Reviews. 2001;6(1):27–34. PMID: 11248765
49. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Sharov VG et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2003;9(1):69–75. DOI: 10.1054/jcaf.2003.8
50. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC et al. Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs with Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(21):2120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082
51. Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. Journal of Cellular Physiology. 2004;199(3):359–63. DOI: 10.1002/jcp.20004
52. Zhang F-F, Qi X-Y, Li Y-X, Dang Y, Liu H-L, Yuan H-B et al. Cardiac contractility modulation improves cardiac function in a rabbit model of chronic heart failure. 2017;28(4):1894–9
53. Blank M. Protein and DNA Reactions Stimulated by Electromagnetic Fields. Electromagnetic Biology and Medicine. 2008;27(1):3–23. DOI: 10.1080/15368370701878820
54. Marban E, Koretsune Y. Cell calcium, oncogenes, and hypertrophy. Hypertension. 1990;15(6_pt_1):652–8. DOI: 10.1161/01.HYP.15.6.652
55. Zhang F, Dang Y, Li Y, Hao Q, Li R, Qi X. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624
56. Butter C, Rastogi S, Minden H-H, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients with Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(18):1784–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036
57. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. European Heart Journal. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
58. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. American Heart Journal. 2011;161(2):329-337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
59. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(9):710–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006
60. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. Europace. 2011;13(10):1436–44. DOI: 10.1093/europace/eur153
61. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. International Journal of Cardiology. 2015;183:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
62. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. International Journal of Cardiology. 2016;209:291–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
63. Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo B-H, Burkhoff D, Chan JYS et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case–control study. International Journal of Cardiology. 2016;206:122–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
64. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation. 2002;21(8):899–902. PMID: 12163090
65. Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. Journal of Electrocardiology. 2014;47(6):936–40. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
66. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. Europace. 2008;10(12):1375–80. DOI: 10.1093/europace/eun257
67. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. Heart Failure Reviews. 2016;21(6):645–60. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6
68. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, Ewers A, Schoene D, Patsalis P et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? EP Europace. 2018;20(suppl_1):i48–i48. DOI: 10.1093/europace/euy015.128
69. Revishvili A. Sh., Artyukhina E. A., Amiraslanov A. Yu., Vaskovsky V. A., Yashkov M. V., Kuptsov V. V. et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. Journal of arrhythmology. 2017;(90):12–8. [Russian: Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А, Амирасланов А. Ю., Васковский В. А., Яшков М. В., Купцов В. В., Ожерельева М. В. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. Вестник аритмологии. 2017;(90):12-8]

Материал поступил в редакцию 17/08/2018