

Долгосрочный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, фибрилляцией предсердий и имплантированными модуляторами сердечной сократимости

Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Сапельников О. В., Гришин И. Р., Акчурин Р. С.

Цель. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) и фибрилляцией предсердий (ФП) на выживаемость в долгосрочном 5-летнем наблюдении.

Материал и методы. Включено 200 пациентов с СНнФВ и ФП. Пациенты были последовательно включены в две группы: 1 группа — пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), находящиеся на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в сочетании с имплантированными устройствами МСС ($n=100$); 2 группа — группа сравнения — пациенты с ХСН, получающие только ОМТ ($n=100$). Средний период наблюдения составил $40,5 \pm 20,4$ мес. В качестве первичной конечной точки рассматривали сердечно-сосудистую смерть (ССС), за вторичную конечную точку была принята смерть от всех причин.

Результаты. В группе МСС в долгосрочном наблюдении зарегистрировано всего летальных исходов 24 (24%), в группе ОМТ 46 (46%). Частота первичной конечной точки — СССР через 5 лет наблюдения оказалась статистически значимо выше в группе ОМТ по сравнению с группой пациентов, которым имплантировали устройства МСС, и составила 38% и 19%, соответственно (критерий Log Rank $<0,003$). В группе МСС вторичная конечная точка — смерть от всех причин была достигнута в 26% случаев ($n=26$), в группе ОМТ — в 44% случаев. При сравнении выживаемости пациентов в группе МСС и группе сравнения с применением лог-ранг теста были выявлены статистически значимые различия ($p=0,008$). В структуре СССР необходимо выделить две основные причины — это внезапная сердечная смерть (ВСС) и смерть от декомпенсации ХСН. В группе МСС ВСС как причина СССР была значимо меньше, чем в группе ОМТ (МСС: $n=6$, 23%, ОМТ: $n=16$, 36%, $p=0,039$), частота смерти от декомпенсации ХСН не достигла статистически значимой разницы (МСС: $n=8$, 30%, ОМТ: $n=17$, 39%, $p=0,085$). Терапия МСС оказывает значимое влияние на снижение риска наступления как смерти от всех причин (относительный риск 0,591, 95% доверительный интервал: 0,397-0,879, $p=0,009$), так и СССР (относительный риск 0,474, 95% доверительный интервал: 0,290-0,771, $p=0,003$) в долгосрочном наблюдении.

Заключение. МСС значимо улучшает долгосрочный 5-летний прогноз у пациентов с ХСН и ФП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, модуляция сердечной сократимости, фибрилляция предсердий, выживаемость, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792.

ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, НИИ кардиологии им А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Сафиуллина А. А.* — д.м.н., с.н.с. Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3483-4698, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Сапельников О. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-5186-2474, Гришин И. Р. — к.м.н., с.н.с. лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2689-2751, Акчурин Р. С. — академик РАН, профессор, ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a_safiulina@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МСС — модуляция сердечной сократимости, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 13.08.2024

Рецензия получена 08.12.2024

Принята к публикации 12.02.2025



Для цитирования: Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Сапельников О. В., Гришин И. Р., Акчурин Р. С. Долгосрочный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, фибрилляцией предсердий и имплантированными модуляторами сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(9):6093. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6093. EDN: GQYUYL

Long-term prognosis in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, atrial fibrillation and implanted cardiac contractility modulation devices

Safiullina A. A., Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Sapelnikov O. V., Grishin I. R., Akchurin R. S.

Aim. To assess the effect of cardiac contractility modulation (CCM) in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and atrial fibrillation (AF) on 5-year survival.

Material and methods. Two hundred patients with HFrEF and AF were included. Patients were consecutively included in two following groups: group 1 — patients with heart failure (HF) receiving optimal therapy in combination with implanted CCM devices ($n=100$); group 2 — comparison group — patients with HF receiving only optimal therapy ($n=100$). The mean follow-up period was $40,5 \pm 20,4$ months. Cardiovascular death (CVD) was considered as the primary endpoint, and all-cause death was taken as the secondary endpoint.

Results. In the CCM group, a total of 24 deaths (24%) were registered during long-term follow-up, while in the optimal therapy group — 46 (46%). Primary endpoint

rate (CVD after 5-year follow-up) was significantly higher in the optimal therapy group compared to CCM group and amounted to 38% and 19%, respectively (log-rank test $<0,003$). In the CCM group, the secondary endpoint (all-cause death) was achieved in 26% ($n=26$), in the optimal therapy group — in 44%. Logrank showed significant survival differences ($p=0,008$). In cardiovascular mortality structure, two main causes should be highlighted — sudden cardiac death (SCD) and death due to decompensated HF. In the CCM group, SCD as a cause of CVD ($n=6$, 23%) was significantly less than in the optimal therapy group ($n=16$, 36%), $p=0,039$, while mortality for decompensated HF did not reach a significant difference (CCM: $n=8$, 30%, optimal therapy: $n=17$, 39%, $p=0,085$). CCM therapy has a significant effect

on reducing the risk of both all-cause (relative risk=0,591, 95% confidence interval: 0,397-0,879, $p=0,009$) and cardiovascular death (relative risk=0,474, 95% confidence interval: 0,290-0,771, $p=0,003$) in long-term follow-up.

Conclusion. CCM significantly improves the long-term 5-year prognosis in patients with HF and AF.

Keywords: heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, cardiac contractility modulation, atrial fibrillation, survival, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Myasnikov Research Institute of Cardiology, Moscow, Russia.

Safiullina A.A.* ORCID: 0000-0003-3483-4698, Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Sapelnikov O.V. ORCID: 0000-0002-5186-2474, Grishin I.R. ORCID: 0000-0002-2689-2751, Akchurin R.S. ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Corresponding author:
a_safiullina@mail.ru

Received: 13.08.2024 **Revision Received:** 08.12.2024 **Accepted:** 12.02.2025

For citation: Safiullina A.A., Uskach T.M., Tereshchenko S.N., Sapelnikov O.V., Grishin I.R., Akchurin R.S. Long-term prognosis in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, atrial fibrillation and implanted cardiac contractility modulation devices. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(9):6093. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6093. EDN: GQYUUL

Ключевые моменты

- Проведен анализ долгосрочного прогноза у пациентов с имплантированными модуляторами сердечной сократимости с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).
- Изучен метод лечения — модуляция сердечной сократимости у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и ФП.
- Модуляция сердечной сократимости значительно улучшает долгосрочный 5-летний прогноз у пациентов с ХСН и ФП.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это сложный клинический синдром, характеризующийся гетерогенной патофизиологией и полиэтиологичностью. Распространенность сердечной недостаточности (СН) составляет >64 млн человек во всем мире [1]. СН представляет собой огромное глобальное бремя для здоровья, связанное с нарушением качества жизни, частыми повторными госпитализациями, увеличением расходов на здравоохранение и высоким уровнем преждевременной смерти [2]. Несмотря на значительные достижения в области терапевтических способов лечения, 5-летняя выживаемость после постановки диагноза СН составляет 50% [3]. В последние десятилетия среди современных методов лечения СН стоит выделить различные виды имплантируемых устройств, которые оказывают влияние на качество жизни и прогноз пациентов. Одним из таких способов лечения является имплантация модуляции сердечной сократимости (МСС) пациентам с ХСН [4-6]. Данный вид лечения в клинических исследованиях доказал значимое улучшение качества жизни и функционального статуса пациентов с ХСН, а также положительное влияние на краткосрочный прогноз [4]. Кроме того, было показано, что имплантация устройства

Key messages

- Long-term prognosis in patients with implanted cardiac contractility modulation devices with heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) was analyzed.
- Cardiac contractility modulation in patients with HF with reduced ejection fraction and AF was studied.
- Cardiac contractility modulation significantly improves the long-term 5-year prognosis in patients with HF and AF.

МСС улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН по сравнению с прогностическими шкалами MAGGIC и SHFM [7-10]. В настоящее время в литературе опубликована только одна работа, посвященная влиянию МСС на долгосрочный прогноз в сравнительном исследовании, состоящем из 41 пациента, которым были имплантированы трехэлектродные устройства МСС [11].

В связи с этим проведение исследования о влиянии на прогноз МСС у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП) с группой только медикаментозной терапии в течение 5 лет наблюдения представляет особый клинический и научный интерес.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 200 пациентов в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Данное исследование зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05550792. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Минздрава России, протокол № 4, 15 мая 2018г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие и соответствовали следующим критериям включения: подтвержденная ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)

(20-40%); II-III функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA в течение как минимум 3 мес. до скрининга в сочетании с ФП; оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) ХСН в соответствии с текущими рекомендациями; стабильное состояние ≥ 1 мес.; пациенты с пароксизмальной или постоянной/персистирующей формой ФП; пациенты, у которых рассматривался вопрос проведения катетерной абляции ФП, в исследование не включались.

Пациентам была назначена терапия согласно действующим клиническим рекомендациям по СН [12]. Пациенты были последовательно включены в две группы. В первую группу вошли пациенты с ХСН, находящиеся на ОМТ в сочетании с имплантированными устройствами МСС (n=100). Во вторую — группу сравнения — включены пациенты с ХСН, получающие только ОМТ (n=100).

В качестве первичной конечной точки оценивали сердечно-сосудистую смертность, за вторичную конечную точку был принят показатель смерти от всех причин.

Имплантация системы МСС во многом аналогична имплантации других имплантируемых в сердце электрических устройств (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, электрокардиостимуляторы). Оперативное вмешательство производилось в стерильных условиях в рентгеноперационной. Всем пациентам в исследовании система МСС была имплантирована в правой дельта-пекторальной области. После выполнения местной анестезии в правой дельта-пекторальной области выполняли разрез кожи по дельтовидной борозде и создавали ложе для имплантируемого генератора импульсов в подкожной клетчатке (тупым путем и коагулятором). Затем выполняли пункцию подключичной вены из раны и устанавливали проводники для каждого электрода, устанавливали разрывные интродьюсеры. Проводили электроды в полость правого желудочка через трикуспидальный клапан. Электроды позиционировались в межжелудочковой перегородке на расстоянии 2 см друг от друга (в прямой проекции) и активно фиксировали кончики в миокард (2-3 мм в миокард). Далее осуществлялось послойное ушивание раны и накладывалась асептическая повязка.

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

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении, в виде медианы (Ме) и значений 25% и 75% (Q 25-75%) при ненормальном распределении.

Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кси-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна-Уитни. Числовое значение вероятности (p) $< 0,05$ (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Майера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

Результаты

Из 200 пациентов, включенных в исследование, 82% были мужского пола. Медиана возраста составила 60 [53,0; 67,0] лет. Продолжительность анамнеза ХСН на момент включения у всех больных была > 1 года. 52,5% пациентов имели ишемическую болезнь сердца, у 30,5% пациентов причиной развития ХСН послужила дилатационная кардиомиопатия, и гипертоническая болезнь была диагностирована у 17% больных. Исходно 42% всех пациентов имели II ФК ХСН, 58% — III ФК. Средний период наблюдения составил $40,5 \pm 20,4$ мес. Всего за весь период наблюдения было зарегистрировано 35% (n=70) летальных исходов от различных причин.

В таблице 1 представлена сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов.

Все пациенты до имплантации МСС находились на ОМТ ХСН и были в состоянии компенсации ХСН как минимум 30 дней. Включение пациентов в исследование проводилось при действующих клинических рекомендациях, включавших в ОМТ назначение 3 групп препаратов, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [12], все пациенты с сахарным диабетом получали ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа. Данные представлены в таблице 2.

В 2020г согласно современным рекомендациям по ХСН была проведена коррекция ОМТ в обеих группах наблюдения [13]. Были добавлены препараты ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа пациентам в группе МСС — 84% больных, в группе ОМТ — 82% (p=0,707), также проведена коррекция терапии ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами: в группе МСС 60%, в группе ОМТ — 54% (p=0,391).

В группе МСС в долгосрочном наблюдении зарегистрировано всего летальных исходов 24 (24%), в группе ОМТ 46 (46%). Частота первичной конечной точки —

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа МСС (n=100)	Группа сравнения (n=100)	p
Возраст, лет	60,0 [56,0; 66,0]	61,0 [52,0; 67,0]	0,787
Мужчины/женщины, n (%)	83%/17%	81%/19%	0,713
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]	29 [25; 33]	0,343
Этиология ХСН (ИБС/ГБ/ДКМП), n (%)	54 (54%)/16 (16%)/30 (30%)	51 (51%)/18 (18%)/31 (31%)	0,896
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК — 41%/III ФК — 59%	II ФК — 43%/III ФК — 57%	0,774
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	31 [25; 37]	0,137
Длительность ХСН, мес.	24 [18; 44]	25 [16; 39]	0,790
Длительность ФП, мес.	24 [12; 48]	17 [9; 49]	0,648
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	50%	49%	0,888
Постоянная форма ФП, n (%)	50%	51%	0,888
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	30%	29%	0,877
ИКД, n (%)	25%	27%	0,747

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n — абсолютного числа больных (%).

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, МСС — модуляция сердечной сократимости, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Сравнительная характеристика медикаментозной терапии пациентов при включении в исследование

Препарат	Процент назначения		p
	Группа МСС	Группа сравнения	
иАПФ	43	40	0,667
Периндоприл/эналаприл	35/8	31/9	0,547/0,800
БРА	25	21	0,502
Кандесартан/лозартан/валсартан	5/18/2	6/13/2	0,756/0,329/1,00
АРНИ сакубитрил/валсартан	32	39	0,301
Бета-адреноблокаторы	100	99	0,316
Бисопролол/карведилол/метопролол	85/5/10	81/5/13	0,451/1,00/0,506
Амиодарон	13	16	0,547
Дигоксин	15	18	0,568
АМКР	100	100	
Эплеренон/спиронолактон	18/82	21/79	0,592/0,592
Диуретики	100	100	
Торасемид/фуросемид	65/35	68/32	0,653
Антикоагулянты	100	100	
Апиксабан/ривароксабан/дабигатран/варфарин	30/45/15/10	34/42/12/12	0,544/0,669/0,535/0,651

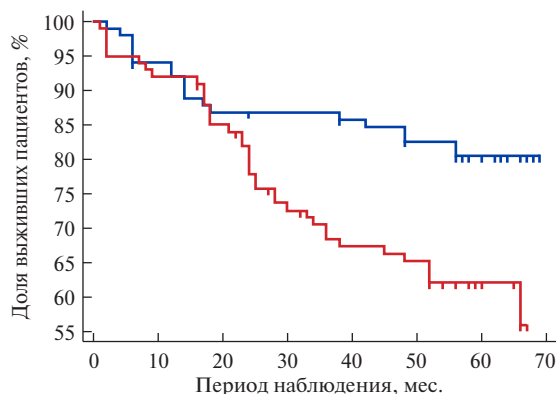
Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, МСС — модуляция сердечной сократимости.

сердечно-сосудистой смерти (ССС) через 5 лет наблюдения оказалась статистически значимо выше в группе ОМТ по сравнению с группой пациентов, которым имплантировали устройства МСС, и составила 38% и 19%, соответственно (критерий Log Rank <0,003) (рис. 1 А).

В группе МСС вторичная конечная точка — смерть от всех причин была достигнута в 26% случаев (n=26), в группе ОМТ — в 44% случаев. При сравнении выживаемости пациентов в группе МСС и группе сравнения с применением лог-ранг теста были выявлены статистически значимые различия (рис. 1 Б).

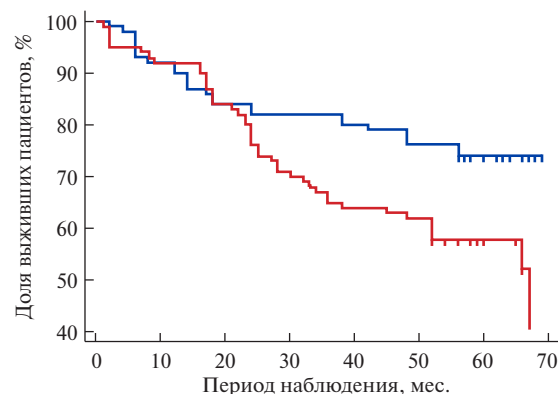
Первичная конечная точка. При оценке ССС пациентов в зависимости от этиологии ХСН анализ Каплана-Майера показал значимое расхождение кривых у пациентов как с ишемической (рис. 2 А), так и с неишемической этиологией ХСН (рис. 2 Б) при сравнении группы МСС и ОМТ в пользу МСС.

При оценке ССС пациентов в зависимости от формы ФП анализ Каплана-Майера показал значимое расхождение кривых у пациентов с пароксизмальной формой ФП при сравнении группы МСС и ОМТ



А
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	100	92	84	82	80	76	48	0
Группа 2	100	92	84	70	64	62	17	0

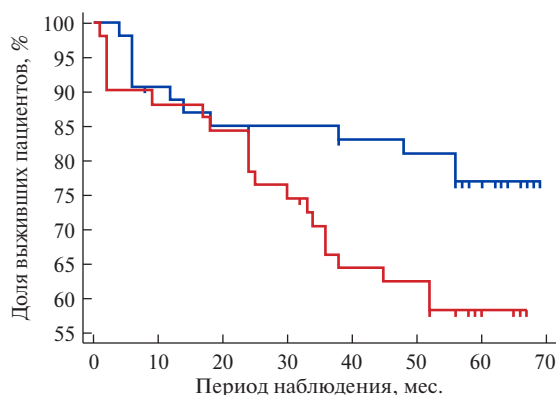


Б
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	100	92	84	82	80	76	48	0
Группа 2	100	92	84	70	64	62	17	0

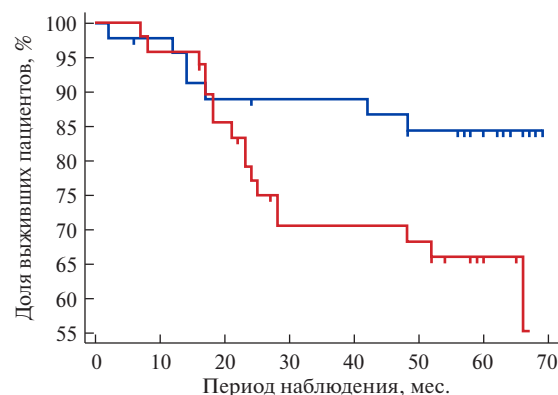
Рис. 1 А. ССС (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения), Log rank критерий $p=0,003$.

Рис. 1 Б. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,008$.



А
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	54	48	44	43	41	40	27	0
Группа 2	51	45	43	38	32	31	8	0

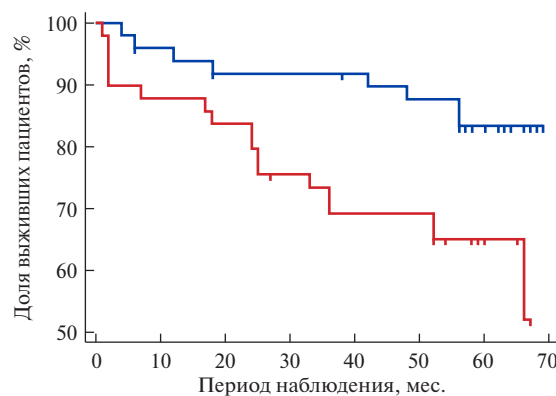


Б
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	46	44	40	39	39	36	21	0
Группа 2	49	47	41	32	32	31	9	0

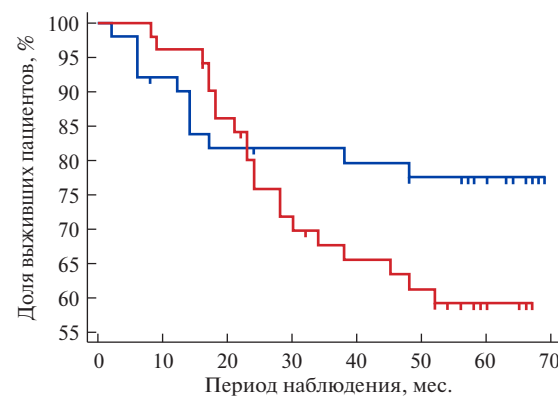
Рис. 2 А. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с ишемической этиологией ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,045$.

Рис. 2 Б. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с неишемической этиологией ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,033$.



А
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	50	47	44	44	43	41	28	0
Группа 2	49	43	41	36	33	33	6	0

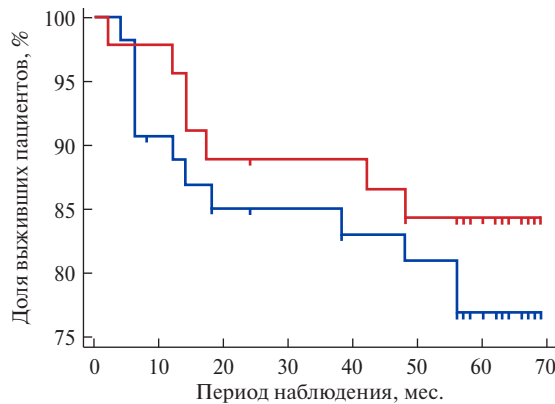


Б
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	50	45	40	38	37	35	20	0
Группа 2	51	49	43	34	31	29	11	0

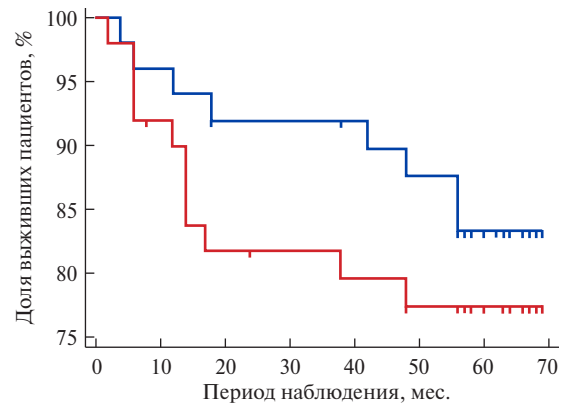
Рис. 3 А. ССС (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с пароксизмальной ФП через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,027$.

Рис. 3 Б. ССС (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с постоянной ФП через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,108$.



А
Число лиц, подверженных риску
Этиология ХСН

Группа 1	54	48	44	43	41	40	27	0
Группа 2	46	44	40	39	39	36	21	0



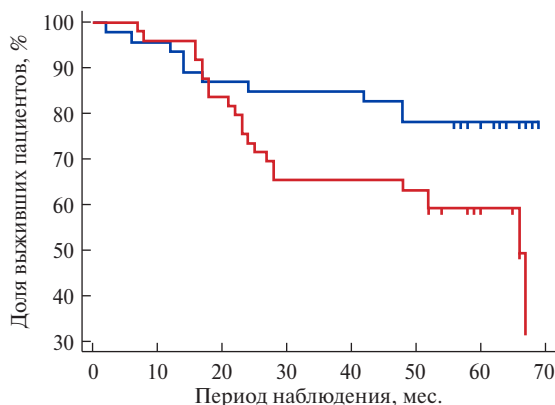
Б
Число лиц, подверженных риску
ФП форма

Группа 1	50	47	44	44	43	41	28	0
Группа 2	50	45	40	38	37	35	20	0

Рис. 4 А. ССС (кривые Каплана-Майера) в группе МСС с ишемической (группа 1) и неишемической этиологией (группа 2) ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,367$.

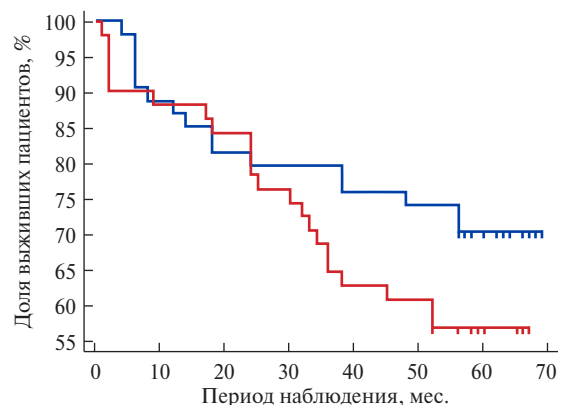
Рис. 4 Б. ССС пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе МСС у пациентов с пароксизмальной (группа 1) и постоянной формой ФП (группа 2) через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,395$.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



А
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	46	44	40	39	39	36	21	0
Группа 2	49	47	41	32	32	31	9	0



Б
Число лиц, подверженных риску

Группа 1	54	48	44	43	41	40	27	0
Группа 2	51	45	43	38	32	31	8	0

Рис. 5 А. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с неишемической этиологией ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,002$.

Рис. 5 Б. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с ишемической этиологией ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,155$.

в пользу МСС (рис. 3 А), в то время как у пациентов с постоянной формой ФП кривые не достигли статистически значимого расхождения (рис. 3 Б).

Сердечно-сосудистая смертность пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН (рис. 4 А), а также с пароксизмальной и постоянной формами ФП (рис. 4 Б) внутри группы МСС в течение 5 лет наблюдения была сопоставимой.

Оценка первичной конечной точки — ССС показала статистически значимо более высокую вероятность ее наступления в группе ОМТ как ишемической, так и неишемической этиологии в сравнении с группой МСС. При анализе влияния МСС на ССС

в зависимости от формы ФП, у пациентов с пароксизмальной формой ФП риск развития первичной конечной точки был значимо выше в группе без МСС. При постоянной ФП частота наступления ССС была ниже в группе МСС, однако разница не была статистически значимой (табл. 3).

Вторичная конечная точка. При оценке вторичной конечной точки — смерти от всех причин — в зависимости от этиологии ХСН анализ Каплана-Майера показал значимое расхождение кривых у пациентов с неишемической этиологией ХСН при сравнении группы МСС и ОМТ в пользу МСС (рис. 5 А), у больных с ишемической этиологией ХСН отмеча-

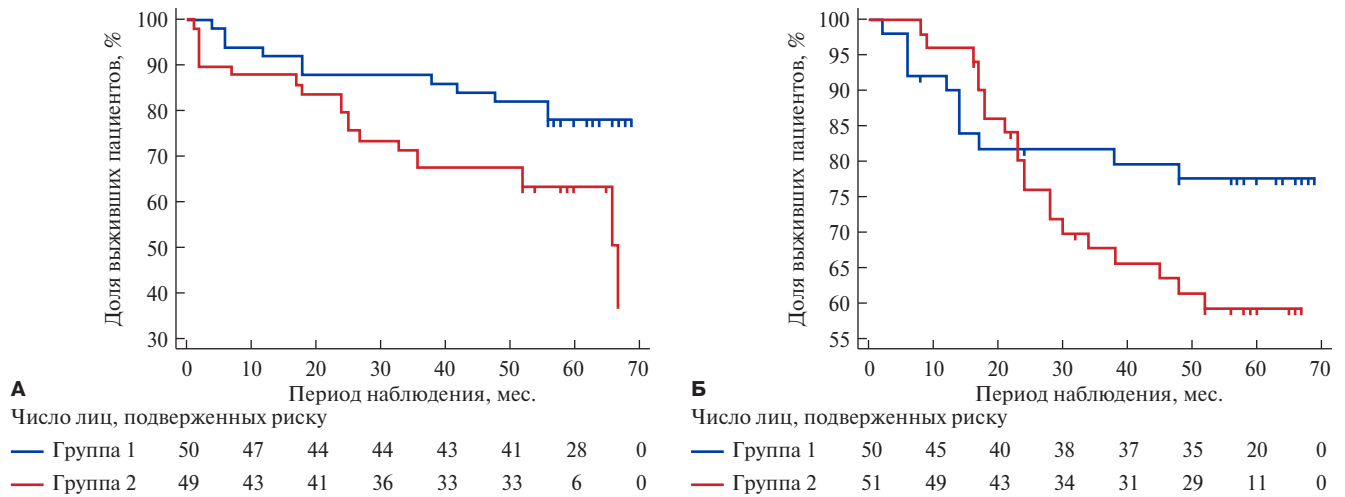


Рис. 6 А. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с пароксизмальной ФП через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,027$.

Рис. 6 Б. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе 1 (группа МСС) и группе 2 (группа сравнения) с постоянной ФП через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,146$.

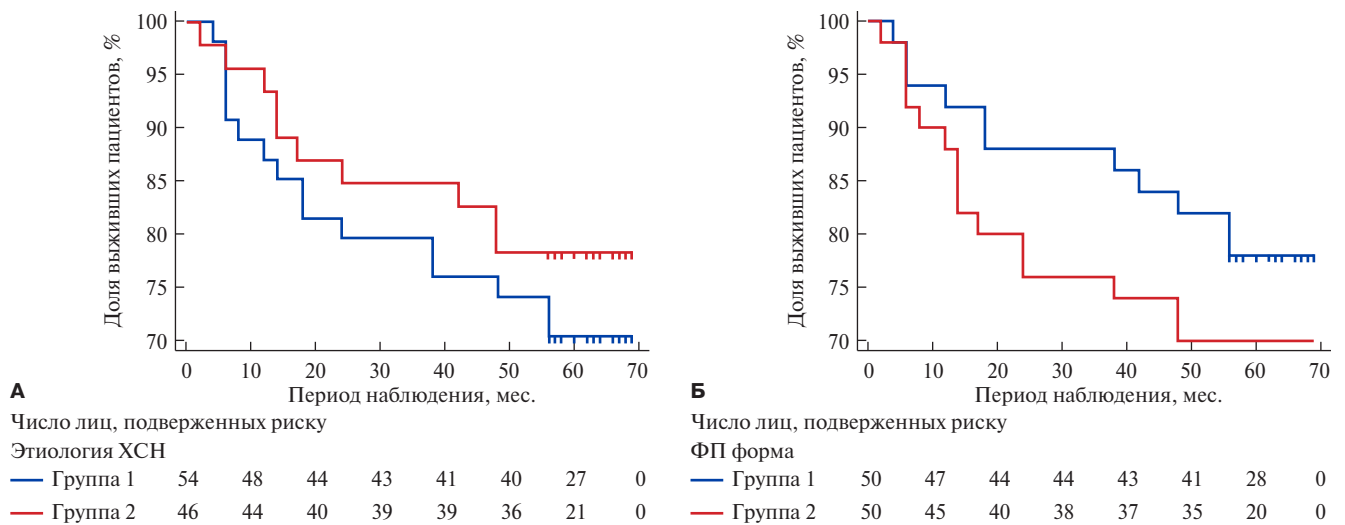


Рис. 7 А. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе МСС с ишемической (группа 1) и неишемической этиологией (группа 2) ХСН через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,371$.

Рис. 7 Б. Выживаемость пациентов (кривые Каплана-Майера) в группе МСС у пациентов с пароксизмальной (группа 1) и постоянной формой ФП (группа 2) через 5 лет наблюдения, Log rank критерий $p=0,323$.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

лась тенденция в расхождении кривых выживаемости, которая однако не достигла значимой разницы (рис. 5 Б).

Пациенты с пароксизмальной формой ФП в группе МСС имели значимо лучший прогноз в отношении смерти от всех причин по сравнению с группой ОМТ (рис. 6 А). У пациентов с постоянной формой ФП в группах МСС и ОМТ кривые выживаемости расходились, но не достигли статистически значимой разницы (рис. 6 Б).

Выживаемость пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН (рис. 7 А), а также с пароксизмальной и постоянной формами ФП вну-

три группы МСС в течение 5 лет наблюдения была сопоставимой (рис. 7 Б).

Структура причин летальных исходов в процентном соотношении в течение 5 лет наблюдения в группах МСС и ОМТ представлена на рисунке 8.

В структуре сердечно-сосудистой смертности необходимо выделить две основные причины — это внезапная сердечная смерть (ВСС) и смерть от декомпенсации ХСН (рис. 8). В группе МСС ВСС как причина ССС была значимо меньше, чем в группе ОМТ ($p=0,039$), частота смерти от декомпенсации ХСН не достигла статистически значимой разницы ($p=0,085$).

Таблица 3

**Первичная конечная точка в группах МСС и ОМТ в зависимости
от этиологии ХСН и формы ФП через 5 лет наблюдения**

Клинические исходы	Группа модуляции сердечной сократимости	Группа оптимальной медикаментозной терапии	ОШ	95% ДИ	p
	Ишемическая ХСН (n=54)	Ишемическая ХСН (n=51)			
Первичная точка — сердечно-сосудистая смерть	12 (22%)	19 (41%)	0,408	0,175-0,955	0,039
	Неишемическая ХСН (n=46)	Неишемическая ХСН (n=49)			
Первичная точка — сердечно-сосудистая смерть	7 (15%)	19 (35%)	0,338	0,125-0,915	0,033
	Пароксизмальная ФП (n=50)	Пароксизмальная ФП (n=49)			
Первичная точка — сердечно-сосудистая смерть	8 (16%)	18 (37%)	0,436	0,209-0,907	0,026
	Постоянная ФП (n=50)	Постоянная ФП (n=51)			
Первичная точка — сердечно-сосудистая смерть	11 (22%)	20 (39%)	0,561	0,302-1,047	0,069

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

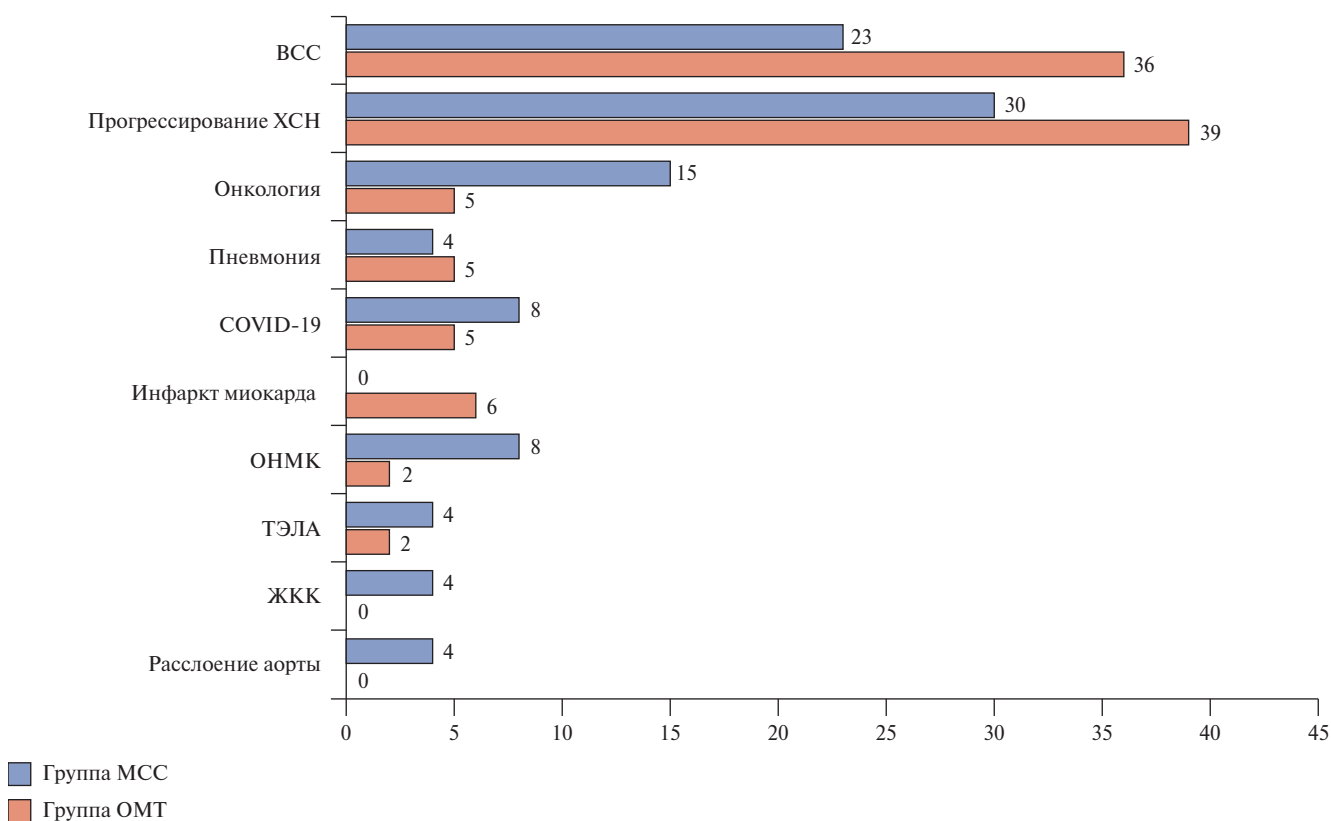


Рис. 8. Структура причин летальных исходов в % в группах МСС и ОМТ в течение 5 лет наблюдения.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, МСС — модуляция сердечной сократимости, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Обсуждение

В настоящей работе представлено сравнительное одноцентровое проспективное исследование, которое посвящено анализу долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН и ФП с имплантированными модуляторами сердечной сократимости.

Результаты данной работы демонстрируют значимое положительное влияние имплантации устройств МСС на смерть от всех причин у пациентов с ХСН и ФП по сравнению только с ОМТ в течение 5 лет наблюдения. Сравнительных исследований, объединявших такое количество пациентов с ХСН и ФП

с 2-электродными имплантированными устройствами МСС в настоящее время в литературе не представлено. Имеется работа, написанная китайскими авторами, где изучалась трехэлектродная система МСС у пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной ФП по сравнению только с ОМТ ХСН [11]. В данном исследовании долгосрочная выживаемость в течение 6 лет наблюдения составила 61% и была значимо выше по сравнению с группой ОМТ (29%). В нашей работе 5-летняя выживаемость составила 74%, что несколько выше, чем у китайских авторов, но необходимо отметить, что в этом исследовании пациенты исходно не были сопоставимы по частоте пароксизмов ФП и ФК ХСН в группах наблюдения. Кроме этого, китайскими авторами было показано, что выживаемость у пациентов с ФВ ЛЖ <25% не имеет значимых различий в группах МСС и ОМТ.

Ранее было опубликовано долгосрочное наблюдение 81 пациента с имплантированными трехэлектродными устройствами МСС в Германии, где трехлетняя выживаемость пациентов составила 70,5% [14]. Но в данном исследовании выживаемость сравнивалась со шкалой MAGGIC и не было контрольной группы в отличие от нашей работы.

Полученные нами данные также можно сравнить с результатами регистра CCM-REG. Это крупнейшее проспективное наблюдательное исследование с двухэлектродной системой МСС, которое показало, что по сравнению с сиэтлской моделью СН (шкала SHFM) имплантация МСС значимо улучшает долгосрочный трехлетний прогноз у пациентов с $35\% \leq \text{ФВ ЛЖ} \leq 45\%$ и выживаемость составила 88% [15]. В данном исследовании, как в нашей работе, были включены пациенты с ФП (n=154, 30,6%).

По данным оригинального отечественного проспективного исследования, в котором изучался долгосрочный прогноз пациентов с имплантированными устройствами МСС, было показано, что трех- и пятилетняя выживаемость пациентов составила 80% и 66% и была существенно выше выживаемости, рассчитанной по шкалам MAGGIC и SHFM [8]. Важно отметить, что в настоящее исследование были включены пациенты только с синусовым ритмом. В отличие от данной работы нами были получены данные о более чем 70% выживаемости пациентов в сравнении с отсутствием вмешательства, где выживаемость составила 56%. Стоит отметить, что лучшая выживаемость в нашем исследовании может быть связана как с совершенствованием системы имплантируемых устройств, так и с более жесткими критериями включения в исследование касательно стабильного состояния пациентов и длительности ОМТ.

В работе Kloppe A, et al. в когорте из 68 пациентов с ХСН 2-3 ФК было выявлено статистически значимое улучшение выживаемости (85,8%) по сравнению с расчетной шкалой SHFM (72,3%) за 4,5 года наблюдения [9], что несколько выше, чем наши результаты по пятилетней выживаемости, но стоит отметить что наши пациенты имели ФП, что значимо ухудшает прогноз у пациентов с ХСН.

В нашей работе мы впервые оценили частоту летальных исходов у пациентов с имплантированными устройствами МСС по сравнению с группой только ОМТ, и получили значимое положительное влияние терапии МСС на снижение риска наступления как смерти от всех причин (относительный риск 0,591, 95% ДИ: 0,397-0,879, $p=0,009$), так и ССС (относительный риск 0,474, 95% ДИ: 0,290-0,771, $p=0,003$).

По показателю ССС МСС оказывала значимое положительное влияние как в группе с ишемической, так и с неишемической этиологией. По смерти от всех причин более значимое влияние МСС получено у пациентов с ишемической ХСН.

В исследовании MAINTAINED сравнивалась выживаемость у пациентов с имплантированными модуляторами сердечной сократимости в зависимости от этиологии ХСН в долгосрочном наблюдении, где была показана сопоставимая выживаемость у пациентов как с ишемической, так и с неишемической ХСН за 5 лет наблюдения, что согласуется с нашими данными [16].

В рамках нашей работы проведен анализ причин смерти пациентов с ХСН и ФП в исследуемых группах. Ожидаемо основными причинами летальных исходов были ВСС и декомпенсация ХСН. Важное значение имеет факт полученного снижения количества ВСС на фоне имплантации МСС (n=6, 23%) по сравнению с проведением ОМТ (n=16, 36%). При этом по количеству имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов группы исходно не отличались. Данный показатель ранее в исследованиях с МСС не изучался.

Заключение

Выживаемость пациентов с имплантированными устройствами МСС с 2-3 ФК ХСН и ФП за пятилетний период наблюдения по сравнению только с ОМТ была значимо выше. Риск наступления ССС у пациентов с имплантированными устройствами МСС по сравнению с группой только ОМТ был значимо меньше. ВСС как причина ССС была значимо меньше в группе МСС, чем в группе ОМТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehf.1858.
- Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25. doi:10.1002/ehf.1594.
- Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2922-32. doi:10.1002/ehf2.
- Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, et al. The effectiveness of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: results of the 12-month follow-up. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1078-84. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В. и др. Эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1078-84. doi:10.26442/00403660.2022.09.201840.
- Uskach TM, Safiullina AA, Sapelnikov OV, et al. Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):8-14. (In Russ.) Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):8-14. doi:10.26442/00403660.2020.09.000598.
- Kuschyk J, Falk P, Demminget T. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23:1160-9. doi:10.1002/ehf.2202.
- Pavlovskaya AV, Sitnikova MYu, Trukshina MA, et al. Long-term prognosis of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction receiving cardiac contractility modulation therapy: the impact of comorbidity burden on outcomes. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1):42-51. (In Russ.) Павловская А.В., Ситникова М.Ю., Трухшина М.А. и др. Долгосрочный прогноз у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих кардиомодулирующую терапию: влияние бремени коморбидности на исходы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1):42-51. doi:10.35336/VA-2023-1-06.
- Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209:291-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
- Safiullina AA, Uskach TM, Obratsov IV, et al. Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):38-48. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Образцов И.В. и др. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):38-48. doi:10.17116/Cardiobulletin20231801138.
- Liu M, Fang F, Luo X, et al. Improvement of longterm survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol*. 2016;206:122-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.071.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Cardiology journal*. 2020;25(1):4083. (In Russ.) Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. (2015) Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183C:76-81. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
- Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1103-13. doi:10.1002/ehf.1374.
- Fastner C, Yuecel G, Rudic B, et al. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Ischemic versus Non-ischemic Cardiomyopathy: Results from the MAINTAINED Observational Study. *Int J Cardiol*. 2021;342:49-55. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.048.