

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-
ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ С ФУНКЦИЕЙ РЕСИНХРОНИЗАЦИИ И МОДУЛЯТОРОВ
СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

К.В.Давтян¹, Н.А.Миронова², И.А.Чугунов¹, Е.М.Гупало², А.Г.Топчян¹

¹ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 13А.

Цель. Оценить возможность и эффективность применения модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и широким комплексом QRS, обусловленным полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Материал и методы исследования. Одиннадцати пациентам с СНнФВ (медиана возраста 66 лет [60;67], медиана функционального класса (ФК) NYHA 3[2;3], 8 из них мужчины), БЛНПГ широким QRS (медиана ширины комплекса QRS составила 167 мс [158; 180]) были имплантированы системы МСС. Из них 2 имплантированы Optimizer IV и 9 - Optimizer Smart. Одному пациенту прибор сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) был имплантирован после имплантации системы МСС. Остальные пациенты имели имплантированный СРТ-Д на момент имплантации МСС.

Результаты. При имплантации фрагментация сигнала на желудочковых электродах отмечалась у всех пациентов. У 5 пациентов ситуация разрешилась репозицией электродов, еще у 6 - маневрами программирования. В ходе двухлетнего периода наблюдения 4 пациента умерли из-за некардиологических причин (1 внутречерепное кровоизлияние, 1 желудочно-кишечное кровоизлияние, 2 - терминальная почечная недостаточность). На годовом визите, значимого увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы (300 [180;310] vs 300[270; 320] p=0,095) ФК по NYHA (3 [2;3]vs 2 [2;3] p=0,085), показателя миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (53 [36,0; 58,5] vs 42 [30,0; 53,5] p=0,109) и фракции выброса левого желудочка (30 [24,0;32,75]% vs 30.4[25,25; 35,75], p=0.212) не отмечалось.

Выводы. Имплантация устройств МСС у пациентов с СНнФВ, расширением комплекса QRS на фоне полной БЛНПГ возможна и безопасна. Особенности внутривентрикулярного проведения и наличие СРТ могут потребовать дополнительной настройки МСС. Применение МСС у пациентов, не ответивших на СРТ, не привело к значимой положительной динамике эхокардиографических параметров и качества жизни.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; модуляция сердечной сократимости; широкий QRS; блокада левой ножки пучка Гиса; сердечная ресинхронизирующая терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 06.12.2022 **Исправленная версия получена:** 19.05.2023 **Принята к публикации:** 25.05.2023

Ответственный за переписку: Иван Александрович Чугунов, E-mail: vvizevolf@gmail.com

К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, И.А.Чугунов - ORCID ID 0000-0001-7077-9644, Е.М.Гупало - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, А.Г.Топчян - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

Для цитирования: Давтян КВ, Миронова НА, Чугунов ИА, Гупало ЕМ, Топчян АГ. Опыт ведения пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами с функцией ресинхронизации и модуляторов сердечной сократимости: результаты двухлетнего наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 16-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1145>.

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION THERAPY IN PATIENTS WITH IMPLANTED CARDIAC
RESYNCHRONIZATION THERAPY: RESULTS OF THE 2 YEAR FOLLOW-UP

K.V.Davtyan¹, N.A.Mironova², I.A.Chugunov¹, E.M.Gupalo², A.G.Topchyan¹

¹Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow, 10 Petroverigsky lane; ²Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow, 13A 3rd Cherepkovskaya str.

Aim. Cardiac contractility modulation (CCM) is a device therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), most of the data on its programming are concerned patients with narrow QRS and of limited follow up.

Our aim was to propose programming approach for Optimizer device in setting of wide QRS complex and fragmented ventricular local activation.

Methods. We enrolled 11 patients with HFrEF (median age, 8 males, median NYHA class 3) and LBBB-related wide QRS complex, who underwent Optimizer™ device implantation. Three patients got Optimizer™ IV system and eight patients were implanted Optimizer™ Smart. Ten patients were previously implanted with CRT-D due to HFrEF and LBBB; one patient received CRT-D after Optimizer™ implantation.

Results. During the implantation procedure ventricular local sense (LS) channel signal fragmentation was detected in all patients. In five patients signal detection was optimized by lead relocation. In six patients LS signal sensitivity limitations were resolved by programming. At two-year follow-up survival 4 patients died of noncardiac causes (1 intracranial hemorrhage, 1 gastrointestinal bleeding and 2 - terminal kidney failure). At 12-month follow-up we observed a non-significant improvement in 6-minute walking distance (300 vs 305, $p=0.093$), NYHA class (2.75 vs 2, $p=0.085$), MLHF score (53 vs 42, $p=0.109$) and left ventricular ejection fraction (LVEF) (30 vs 33.5, $p=0.212$).

Conclusion. CCM system implantation is feasible and safe in patients with HFrEF and LBBB-related wide QRS complex. Device programming maneuvers can resolve the challenges of ventricular local signal detection in these patients.

Key words: heart failure; cardiac contractility modulation; wide QRS; left bundle branch block; cardiac resynchronization therapy

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 06.12.2022 **Revision received:** 19.05.2023 **Accepted:** 25.05.2023

Corresponding author: Ivan Chugunov, E-mail: vvizevolf@gmail.com

K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, I.A.Chugunov - ORCID ID 0000-0001-7077-9644, E.M.Gupalo - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, A.G.Topchyan - ORCID ID 0000-0001-7605-6316

For citation: Davtyan KV, Mironova NA, Chugunov IA, Gupalo EM, Topchyan AG. Cardiac contractility modulation therapy in patients with implanted cardiac resynchronization therapy: results of the 2 year follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 16-22. <https://doi.org/10.35336/VA-1145>.

Модуляция сердечной сократимости (МСС) - относительно новый метод (the Optimizer™ system by Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA), применяемый для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ).

МСС - это инвазивный метод лечения, предполагающий имплантацию генератора импульсов и двух желудочковых электродов в миокард межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка. Терапия заключается в нанесении двухфазной стимуляции на миокард межжелудочковой перегородки в период абсолютной рефрактерности. Высокоамплитудные импульсы (7,5 В при длительности стимула 5,14 мс) наносятся приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS и не инициируют новое сокращение желудочков. Влияние МСС на кардиомиоциты нормализует обмен кальция в клетках без увеличения потребности миокарда в кислороде, как было показано в исследованиях *in vitro* [1].

Данные клинических исследований указывают на уменьшение выраженности симптомов недостаточности кровообращения (НК) и снижение числа госпитализаций по причине декомпенсаций у пациентов с СНнФВ с функциональным классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК по NYHA) II-IV и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% [2-5]. В выполненном метаанализе этих исследований были подтверждены улучшение переносимости нагрузок и качества жизни, тем не менее, указаний на положительное

влияние на прогноз пациентов и ремоделирование левого желудочка не было продемонстрировано [6, 7].

Выполненные на настоящий момент, относительно большие исследования, включали только пациентов с узким комплексом QRS. Данные о применении МСС у пациентов с широким комплексом QRS ограничены. В работах H.Nagele et al (2008) [8] and J.Kuschyk et al (2019) [9], включивших шестнадцать и семнадцать пациентов соответственно, показана потенциальная возможность имплантации МСС пациентам, не ответившим на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Все пациенты в данных работах имели устойчивый синусовый (или артериальный предсердный) ритм, а сроки наблюдения преимущественно были ограничены 6 месяцами.

Целью данной работы была оценка использования систем МСС у пациентов с широким комплексом QRS, клинического эффекта и взаимодействия имплантированных систем МСС и СРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одиннадцати пациентам с СНнФВ и сохраняющимися явлениями НК на уровне II-IV ФК по NYHA и широким комплексом QRS на наружной ЭКГ были имплантированы системы СРТ и МСС (Optimizer IV (n=2) и Optimizer Smart (n=9) (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) с декабря 2016 по ноябрь 2019.

Критериями включения были возраст более 18 лет, СНнФВ с симптомами ФК NYHA \geq II, наличие им-

плантированного СРТ-Д и отсутствие прироста ФВЛЖ (менее 5%), уменьшения объема конечно-систолического объема (менее 15%), уменьшения ФК NYHA на I или более, после имплантации СРТ-Д, ширина комплекса QRS после имплантации СРТ ≥ 130 мс.

Критериями исключения были нахождение в листе ожидания на трансплантацию сердца, перенесенный инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования или ангиопластики со стентированием коронарных артерий менее 3 месяцев до момента включения, острый миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия., обратимые причины сердечной недостаточности, механический трикуспидальный клапан, тяжелая коморбидная патология.

Имплантация и настройка устройств

Устройства имплантировались под местной анестезией лидокаином (10 мг/мл). Разрез выполнялся в подключичной области. Электроды через подключичную вену проводились к сердцу. Имплантировались устройства Optimizer IV - с тремя электродами: одним предсердным (Boston Scientific 7741 Ingevity IS-1 52cm) и двумя желудочковыми (Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59cm (Boston Scientific, Massachusetts, USA) или St Jude Tendril STS IS-1 59 cm (St. Jude Medical, Minnesota, USA)); и Optimizer Smart - с двумя желудочковыми электродами (Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59cm (Boston Scientific, Marlboro, Massachusetts, USA) или St Jude Tendril STS IS-1 59 cm (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA)). Предсердный электрод фиксировался в области ушка правого предсердия, желудочковые электроды фиксировались в межжелудочковую перегородку со стороны правого желудочка. Расстояние между местами имплантации желудочковых электродов составляло не менее 2-х см. При наличии имплантированного шокового электрода СРТ-Д в области верхушки правого желудочка или межпредсердной перегородки, расстояние между ним и ближайшим желудочковым электродом модулятора так же составляло

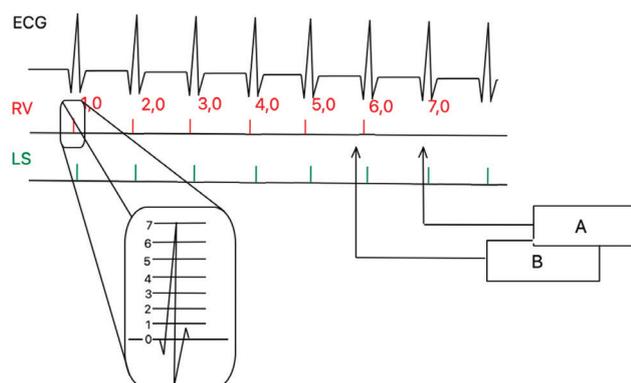


Рис. 1. Определение чувствительности на RV-канале. Примечание: при контроле по ЭКГ на обоих электродах фиксируются события, которые распознаются системой, постепенно увеличивая параметр чувствительности на RV-канале, определяется максимальная распознаваемая системой амплитуда сигнала локальной активации. RV, LS - диаграммы маркирующие зафиксированные события на соответствующих желудочковых электродах, А - максимальный параметр чувствительности, В - гипосенсинг на RV - канале.

более 2 см. Параметры на электродах тестировались с помощью наружного анализатора Medtronic CareLink 2290 (Medtronic, MN, USA) и после подключения к генератору импульсов МСС с помощью программатора OMNI™ II Programmer (Impulse Dynamics, NY, USA).

При программировании устройств основным моментом были настройка чувствительности на желудочковых каналах (далее маркируемые как RV и LS канал) и алгоритма дискриминации «нормального» и аномального сокращения. Определение амплитуды чувствительности выполнялась постепенным повышением значения чувствительности до момента, когда очередное событие на желудочковом канале не переставало маркироваться системой (рис. 1). Для каждого пациента уровень чувствительности и временные интервалы алгоритма дискриминации выставлялись индивидуально. Чувствительность на канале LS различалась от 5,4 до 24,5 мВ. Особенностью настройки чувствительности на LS оказалась выраженная фрагментация сигнала локальной активации (рис. 2).

При включении системы начальная амплитуда подачи терапии составляла 5 В, при удовлетворитель-

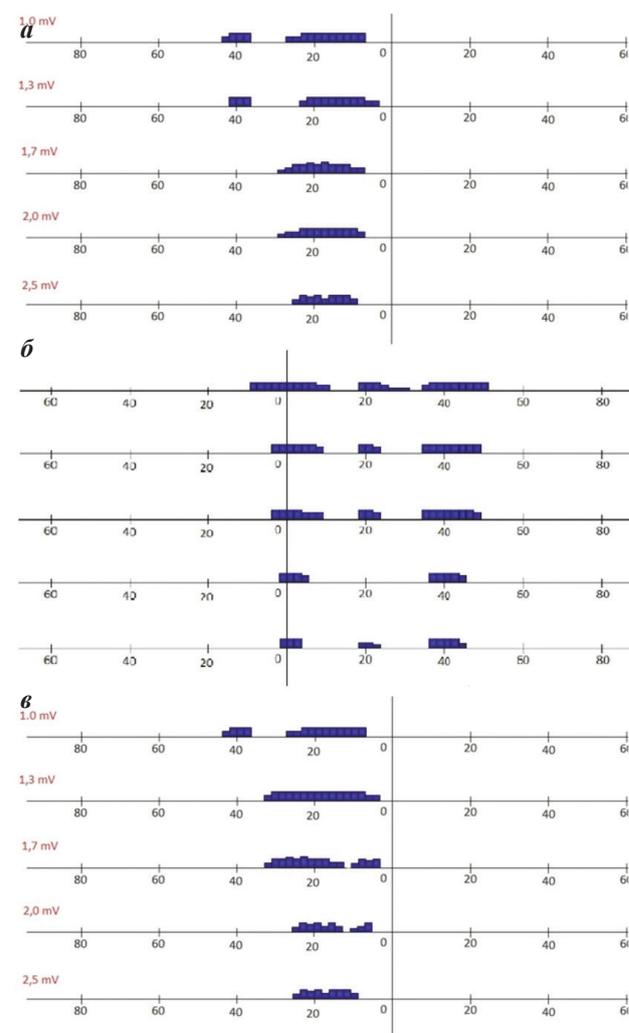


Рис. 2. Экран настройки чувствительности на LS-канале: а - монолитный спайк активации, б - выраженно фрагментированный спайк активации - два/три отдельных события соответствующие одному сердечному сокращению, в - частичная фрагментация спайка желудочкового сигнала.

ной переносимости терапии, амплитуда увеличивалась до 7,5 В. При плохой переносимости стимуляции симптом-связанный электрод репозиционировался. После процедуры выполнялся тест «cross-talk», на предмет взаимодействия двух устройств (СРТ и МСС).

Минимальный срок наблюдения составил 24 месяца с амбулаторными визитами на 2, 6, 12, 18 и 24 месяца. Проверка, и, при необходимости, настройка обоих устройств (МСС и СРТ-Д), консультация со специалистом по лечению сердечной недостаточности, эхокардиография и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) выполнялись на всех визитах 6 и 12 месяцев. С 2020 года протокол наблюдения был изменен в связи с событиями, обусловленными пандемией Covid-19. 8 пациентов из 11 получали консультации по телефону без амбулаторных визитов на 18 и 24 месяца после имплантации.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Stata (v15.0 для Windows, StataCorp., USA). Для описания количественных переменных применялись медиана и интерквартильный размах, качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки значимости показателей использовался критерий знаковых рангов Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значениях двухстороннего $p < 0,05$.

Исходная характеристика пациентов

	Пациент (№)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Дата имплантации МСС, м/г	11/18	12/18	12/16	11/18	12/18	12/18	9/19	12/18	5/17	12/16	11/19
Дата имплантации СРТ-Д, м/г	6/19	6/16	6/16	2009	12/14	6/16	07/15	6/16	11/12	11/12	7/19
Тип устройства	smart	smart	IV	smart	smart	smart	smart	smart	smart	IV	smart
Возраст, лет	67	69	68	67	66	66	61	61	60	59	57
Пол	м	ж	м	м	м	м	ж	м	м	м	ж
Длина QRS, мс	150	170	130	210	158	174	167	180	160	180	160
Ишемическая болезнь сердца	да	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	да	да	нет
Артериальная гипертензия	да	да	да	нет	нет	нет	нет	да	да	да	нет
Фибрилляция предсердий	да	да	нет	да	да	да	да	да	нет	да	да
ФК NYHA	4	4	3	3	2	4	3	2	2	2	3
ФВЛЖ, %	24	32	30	33	20	29	31	28	33	30	24
Дистанция ТШХ, метров	200	315	180	300	400	340	200	390	300	310	100
MLHF, баллов	60	53	23	33	40	52	74	39	39	57	55
Фармакотерапия сердечной недостаточности											
иАПФ/АРА/АРНИ	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Бета-адреноблокатор	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Петлевые диуретики	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
аМКР	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Дигоксин	да	да	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Амиодарон	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет

Примечание: м/г - месяц и год; МСС - модуляция сердечной сократимости; СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой; MLHF - миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности; АРА-антагонисты рецепторов к ангиотензину; АРНИ - ангиотензин рецепторов и непрелизина-ингибитор; иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; аМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Одиннадцать пациентов с СНФВ и широким QRS, кому были имплантированы устройства Optimizer IV (2 пациента) и Optimizer Smart (9 пациентов) были включены в исследование. Имплантация устройств выполнена с декабря 2016 по ноябрь 2019 года. Медиана возраста пациентов составила 61,5 лет, 8 мужчин. Медиана ФК NYHA 3 [2;3], медиана ФВЛЖ 30,0% [24,0;32,75], медиана ширины комплекса QRS составила 167 мс [158;180], медиана дистанции ТШХ составила 300 метров [180;310]. Десять пациентов на момент включения имели имплантированный СРТ-Д. Почти все пациенты имели >95% бивентрикулярной стимуляции, пациентка №7 имела значимую нагрузку полиморфной желудочковой экстрасистолии (9 тысяч в сутки). Железодефицитная анемия, субоптимальное программирование АВ-задержки были исключены. У одного пациента на момент имплантации модулятора сердечной сократимости имел место «узкий» комплекс QRS. Через 6 месяцев после имплантации, при плановом визите, на ЭКГ была выявлена динамика увеличения длительности QRS до 150 мс с морфологией блокады ЛНПГ, в связи с чем пациенту был имплантирован СРТ-Д. Большинство пациентов страда-

Таблица 1.

ли фибрилляцией предсердий (ФП) (9/11), двое имели постоянную форму ФП на момент имплантации МСС. Все пациенты на момент имплантации системы МСС получали максимально переносимую терапию сердечной недостаточности, по данным рентгеноскопии левожелудочковые электроды СРТ были имплантированы в боковую или заднюю вены сердца. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Процедура имплантации

Успешная имплантация устройств была выполнена всем пациентам. У всех при интраоперационной настройке чувствительности на канале LS регистрировалась выраженная фрагментация локальной активности миокарда (пример - рис. 1 Б: 1 сердечному сокращению соответствует 3 отдельных события на LS-канале). Подобные находки были выявлены как на фоне собственного ритма у пациентов с сохранным атриовентрикулярным проведением, так и на фоне бивентрикулярной стимуляции. У пяти пациентов после неоднократной репозиции электрода удалось добиться монолитного спайка локальной активации. У шести пациентов репозиция электродов не привела к значимому изменению картины локальной активации. Время процедуры составило 90 минут [80;135].

Выживаемость

Семь пациентов завершили двухлетнее наблюдение. Четыре пациента (36,4%) умерли вследствие некардиологических причин: внутримозговое кровоизлияние (через 11 месяцев после имплантации), желудочно-кишечное кровоизлияние (через 2 месяца после имплантации), два пациента - терминальная почечная недостаточность (на 18-й и 22-й месяц наблюдения), у пациента № 4 - почечная недостаточность рассматривалась как последствие НК, в случае пациента № 5 - как исход длительно текущего хронического пиелонефрита.

Настройка и наблюдение за устройствами

Медиана длительности нанесения терапии у пациентов составила 7,5 часов/день [7,0; 10,5]. Целевой объем наносимой терапии (>90%) на промежуточных визитах был достигнут у 8 пациентов (72,7%) и поддерживался на протяжении минимум 12-ти месяцев после имплантации. Обязательным условием для нанесения терапии МСС является устойчивый желудочковый ритм, который устройство будет считать «нормальным». «Нормальность» каждого сердечного сокращения определяется по интервалу между временем локальной активации на электродах RV и LS. Параметр, который ответствен за дискриминацию - интервал Alert (референт - время локальной активации на электроде RV, «alert start» - время от момента активации на RV начала интервала, «alert width» длительность интервала). В случае регистрации активности на RV ожидается регистрация активности на LS-канале в интервале «Alert». Сокращение считается «нормальным» при попадании локальной активации на канале LS в интервал "Alert". Фрагментация сигнала на LS-канале, и, как следствие, регистрация более одного сигнала в интервале «alert» приводит к ошибке «Double LS» (рис. 3) - двойное восприятие сигнала. Это обстоятельство требовало коррекции настройки, для чего была использована следующая тактика.

При сканировании чувствительности на LS-канале (см. рис. 2), оценивалась морфология спайка сокращения

миокарда, фиксировалось количество обособленных событий на LS канале в течение 1 сердечного сокращения. Сигнал на LS-канале определялся как монолитный (единственный), либо фрагментированный (более одного обособленного сигнала соответствует одному сокращению). Оптимальный уровень чувствительности определялся максимальным временным интервалом между концом предпоследнего события и началом последнего события на LS-канале. Затем приняв событие на RV-канале за референт, задавались параметры временного интервала «Alert», как «Alert start» и «Alert width» таким образом, чтобы интервал Alert начинался не ранее середины интервала между последним и предыдущим событием на LS-канале, определяемый как: $X=B-A$, где X - интервал между событиями на LS канале, «A» и «B» - время окончания предпоследнего события и начала последнего события на LS канале, соответственно (рис. 4).

Пациент №10 (имплантирован Optimizer IV) исходно при настройке аппарата демонстрировал близкую к 100% эффективную подачу терапии, на фоне чего отмечал улучшение самочувствия. Пациент обратился с персистирующим приступом ФП через 6 месяцев после имплантации устройства. Развитие ФП прекратило нанесение терапии, поскольку для работы Optimizer IV поколения был необходим регулярный предсердный ритм. Попытка восстановления ритма наружной кардиоверсией оказалась неэффективной. От выполнения катетерной изоляции устьев легочных вен было решено воздержаться в связи с крайне высокой вероятностью хирургических осложнений. Настройка СРТ-Д и МСС была изменена следующим образом. Чувствительность предсердного электрода максимально увеличена, чтобы СРТ-Д, игнорируя ритм ФП, наносил последовательную предсердно-желудочковую стимуляцию. Чувствительность предсердного канала МСС так же была увеличена для регистрации только артефакта предсердной стимуляции. Таким образом была предпринята попытка «имитации» регулярного предсердного ритма для обеспечения стабильной работы Optimizer IV. Тем не менее, в результате данной настройки процент стимуляции МСС составил 44%.

Пациент №6 умер через 2 два месяца после имплантации устройства от желудочно-кишечного кро-

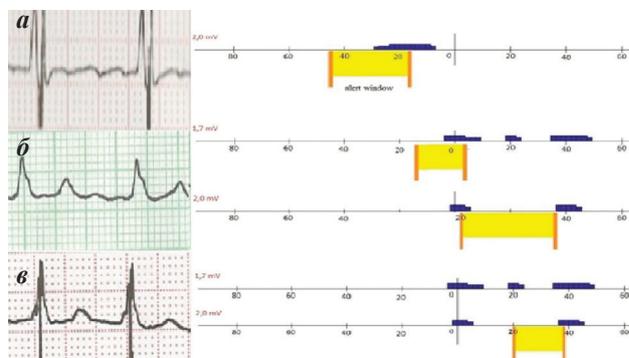


Рис. 3. ЭКГ и позиционирование окна alert: а - пациент с монолитным сигналом локальной активации на канале LS, б - пациент с фрагментированным сигналом, «double LS» маркером и ингибированием терапии, в - пациент с фрагментированным сигналом и успешным нанесением терапии.

вотечения. Проверка устройства и оценка функциональных показателей не выполнялись.

Во время первой амбулаторной проверки у пациента №7 через 2 месяца после имплантации были выявлены преходящие нарушения желудочковой проводимости, сопровождающиеся фрагментацией сигнала локальной активации, регистрируемой на LS-канале. Попытки программирования устройства не привели к повышению процента стимуляции МСС выше 40%.

При проверках имплантированных СРТ-Д эпизодов регистрации работы МСС, интерпретированных как желудочковые нарушения ритма зафиксировано не было.

У пациента №9 (имплантированы электроды Boston Scientific 7742 Ingevity IS-1 59 cm и Optimizer Smart) через 1,5 и 2 года после имплантации системы МСС была выявлена стимуляция ложа при подаче терапии с RV и LS каналов соответственно. Пациенту была выполнена ревизия ложа модулятора, при осмотре не было обнаружено механических дефектов электродов. Было принято решение о формировании отдельного ложа для электродов и для корпуса устройства. После релокации петель электродов в отдельные ложи и включения терапии стимуляции ложа не отмечалось. Данный пациент продолжает наблюдение и на момент публикации спустя 3 года после ревизии стимуляции ложа не отмечается.

Эхокардиография, качество жизни, переносимость физических нагрузок

В процессе наблюдения значимого улучшения ФК по NYHA (3 [2;3] vs 2 [2;3] $p=0,085$), ФВЛЖ (30 [24,0;32,75]% vs 30,4 [25,25;35,75], $p=0,212$) и дистанции ТШХ (300 [180;310] vs 300 [270;320] $p=0,095$) через 12 месяцев после имплантации не было зафиксировано. Регургитации на митральном (2 [2;3] vs 2 [2;3] и трикуспидальном (2 [2;3] vs 2 [1;3]) клапанах не менялись. Значимого улучшения показателей NTproBNP (1319 [185;3760] vs 916 [173;1165] $p=0,225$) и Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (53 [36,0;58,5] vs 42 [30,0;53,5] $p=0,109$) так же не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании были оценены возможность и эффективность применения МСС у пациентов с широким комплексом QRS с БЛНПГ и персистирующими явлениями недостаточности кровообращения несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

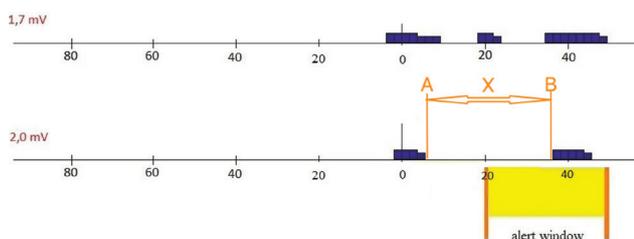


Рис. 4. Схема настройки окна «Alert» при наличии двух и более событий на LS канале, где X - временной интервал между событиями на LS канале, A - время окончания предпоследнего события, B - время начала последнего события на LS канале, $X=B-A$, «Alert start» $> X/2$.

Ранее выполненные рандомизированные контролируемые исследования включали только пациентов с узким QRS [2-5]. Опубликованные на данный момент наблюдения пациентов с имплантированным устройством МСС и широким QRS включали только пациентов с синусовым ритмом, или устойчивой стимуляцией предсердий и были ограничены малым сроком наблюдения [8, 9]. Кроме этого, данные работы не описывали характер изменения сигнала локальной активации или результаты программирования МСС.

Доля пациентов, не отвечающих на СРТ, остается значительной как в рандомизированных, так и в наблюдательных исследованиях, и причиной могут оказаться предсердные или желудочковые нарушения ритма, неадекватная настройка устройства, имплантация левожелудочкового электрода в нецелевую вену, железодефицитная анемия [10]. В группе нашего исследования предпосылки к отсутствию ответа на ресинхронизирующую терапию были только у 3 пациентов (значимая нагрузка желудочковой эктопией у пациента №9, наличие постоянной ФП у пациентов № 1 и 4). Однако несмотря на то, что у остальных пациентов имелись предикторы ответа на СРТ (достижение бивентрикулярной стимуляции $>95\%$, обеспечение синусового ритма или адекватной предсердной стимуляции, адекватная настройка устройств, титрация препаратов до максимально переносимых дозировок, исключение железо-дефицита), клинического эффекта на имплантацию СРТ-Д также не отмечалось. Пациенты имели как ишемический, так и неишемический генез сердечной недостаточности. Среди пациентов с ИБС только двое перенесли инфаркт передне-перегородочной локализации. Возможно, отсутствие ответа объяснялось терминальным характером сердечной недостаточности и отсутствием контрактильного резерва.

В данных клинических случаях мы предприняли попытку улучшить состояние пациентов, не ответивших на максимально переносимую фармакологическую и ресинхронизирующую терапию. При анализе литературы нам не удалось найти описания особенностей имплантации системы МСС у пациентов с СРТ или их настройки. Пациенты перенесли операцию без особенностей. Кроме того, имплантация устройств с двумя дополнительными электродами в межжелудочковую перегородку не привела к усугублению регургитации на трикуспидальном клапане.

Основной особенностью, с которой мы столкнулись при имплантации устройств, - фрагментация желудочкового сигнала, регистрируемого устройством. Подобная фрагментация сигнала у пациентов с БЛНПГ ранее уже была описана при электрофизиологическом картировании миокарда межжелудочковой перегородки у пациентов с БЛНПГ [11]. Наиболее вероятной причиной фрагментации желудочкового сигнала могут быть фиброз миокарда или ассоциированные с БЛНПГ нарушения внутрижелудочкового проведения. Так же причиной может быть наличие многополюсной стимуляции миокарда желудочков в случае пациентов с СРТ-Д. При анализе доступной литературы нами не было найдено описания алгоритма программирования МСС в данной ситуации.

Фрагментация желудочкового сигнала отмечалась у всех пациентов, у пятерых ситуация разрешилась после репозиционирования электрода. У части пациентов изменение уровня чувствительности было достаточно для достижения целевого объема наносимой терапии. Однако у пациентов с выраженной фрагментацией сигнала потребовались изменения параметров как уровня стимуляции, так и параметров, определяющих окно готовности «Alert» и окно рефрактерности для канала LS.

Развитие персистирующей ФП у пациента №10 с Optimizer IV поколения не давало оценить потенциальную эффективность терапии. Отсутствие стабильного ритма в предсердиях привело к ингибированию терапии, что сопровождалось ухудшением переносимости физических нагрузок. Аналогично описанному способу S.Roger et al (2014) [12] мы увеличили чувствительность и амплитуду стимуляции на предсердном канале СРТ-Д. Хотя описанная работа указывает на 60-95% успешно наносимую терапию, в нашем наблюдении процент эффективной стимуляции составил 44%. Последняя генерация устройств - Optimizer Smart не требует имплантации предсердного электрода, исключая тем самым подобные сложности в будущем.

Репозиция электрода и/или коррекция параметров устройства привела к достижению целевого процента стимуляции (>90%) в 73% случаев. Несмотря на успешно выполненные имплантации и настройку устройств, пациенты в нашем исследовании не продемонстрировали значимое клиническое или функциональное улучшение. Ввиду отсутствия доказанного влияния на

сократимость миокарда терапии МСС в рандомизированных исследованиях [2-5], отсутствия РКИ, оценивавших совместное применение СРТ и МСС, рутинная имплантация этих систем пациентам, не ответившим на оптимальную медикаментозную терапию и СРТ, может рассматриваться как терапия отчаяния.

Наши находки и подход к программированию могут быть полезны в исключительных случаях - при необходимости имплантации СРТ пациентам с имплантированными МСС для сохранения клинического эффекта от модуляции сердечной сократимости, или при имплантации систем МСС пациентам с широким комплексом QRS, не соответствующим критериям для имплантации СРТ.

Ограничения исследования

Данная работа - ретроспективный анализ данных малого количества пациентов, кроме того, только пациенты с БЛНПГ были включены в данный анализ. Следует отметить, что амбулаторные визиты на 18 и 24 месяц у части пациентов были заменены на телефонный обзвон в связи с ограничениями, связанными с пандемией Covid-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация устройств МСС у пациентов с СНнФВ, расширением комплекса QRS на фоне полной БЛНПГ возможна и безопасна. Особенности внутрижелудочкового проведения и наличие СРТ могут потребовать дополнительной настройки МСС. Применение МСС у пациентов, не ответивших на СРТ, не привело к значимой положительной динамике эхокардиографических параметров и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21): 2120-8. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2006.10.082>.
2. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25(8): 650-5. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.027>.
3. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29: 1019-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn127>.
4. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(2):3 29-337.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
5. Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Moderately Reduced Left Ventricular Ejection Fraction and a Narrow QRS Duration. *J Card Fail.* 2015;21(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.011>.
6. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, et al. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2020;12(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.10627>.
7. Giallauria F, Parlato A, di Lorenzo A, et al. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Hearts.* 2021;2(1): 156-69. <https://doi.org/10.3390/hearts2010013>.
8. Nägele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2008;10(12): 1375-80. <https://doi.org/10.1093/europace/eun257>.
9. Kuschyk J, Nägele H, Heinz-Kuck K, et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). *Int J Cardiol.* 2019;277: 173-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.086>.
10. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1): 41-54. <https://doi.org/10.1007/S10741-018-9734-8/FIGURES/5>.
11. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients with Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation.* 2004;109(9): 1133-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6>.
12. Röger S, Schneider R, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace.* 2014;16(8): 1205-9. <https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUU050>.