Усиленная Наружная Контрпульсация

Сборник статей

Том 3

Под редакцией
руководителя Федерального Агентства
по здравоохранению и социальному развитию,
директора НИИ Кардиологии
имени А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК,
члена-корреспондента РАН, академика РАМН
Ю.Н.Беленкова

Редколлегия:
К.м.н. В.В.Рябов, к.м.н. С.А.Габрусенко

Медицинская компания АЛИМПЕКС, 2008

Применение метода Наружной Контрпульсации в медицинской практике. Четыре года в России.

Прошло 4 года с момента начала применения в отечественной кардиологической практике нового лечебного метода наружной контрпульсации (НКП) с использованием методологии и оборудования американской компании Vasomedical,Inc.

Как известно, приоритет и наибольший опыт в этой области принадлежит американским и китайским исследователям, на протяжении последнего десятилетия метод НКП широко используется во многих крупных медицинских центрах США, Европы и Азии. С 1998 года в Университете Питтсбургского Медицинского Центра проводится международный регистр пациентов, к настоящему времени в США лечение с помощью НКП прошли более 20000 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

В России лечебный метод НКП применяется в течение 4 лет в 5 медицинских центрах: в Институте клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова РКНПК, НЦССХ имени А.Н.Бакулева РАМН, Томском Кардиологическом научном центре и Лечебно-реабилитационном Центре Росздрава и ОКБ г. Ханты-Мансийска. Главный итог совместной деятельности десятков коллег-кардиологов можно сформулировать так: «Мы получили надежный, безопасный и эффективный инструмент немедикаментозного, неинвазивного лечения требующей наибольшего внимания категории кардиологических больных – пациентов с тяжелыми формами ИБС и СН».

К настоящему времени в наших клиниках прошли лечебный курс НКП более 200 больных. Собственный опыт свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности НКП в комплексном лечении больных ИБС, стабильной стенокардией, рефрактерной к лекарственной терапии при невозможности использования, в том числе повторного, методов реваскуляризации миокарда, включая пациентов с ХСН ишемической природы, что выражается в достоверном уменьшении выраженности стенокардии и потребности в нитратах, увеличении толерантности к физической нагрузке и «качества жизни», улучшении перфузии миокарда и гемодинамических показателей. Эффект НКП существенно не зависит от тяжести сердечной декомпенсации и степени угнетения сократительной функции ЛЖ. Основные результаты представлены в предлагаемом III Сборнике статей.

Российскими учеными опубликовано более 20 статей и тезисов докладов, защищена кандидатская диссертация, а в декабре 2006 года был проведен первый сателлитный симпозиум в рамках I-го Общероссийского конгресса ОССН с участием американских коллег. Создана и успешно развивается российско-американская программа исследований.

Отечественный опыт применения НКП соответствует международному, в полной мере солидаризируясь и даже дополняя результаты наиболее крупных многоцентровых исследований «MUST-EECP» (Multicenter study of enhanced external counterpulsation) и «PEECH» (Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure).

Необходимо отметить, что исследования по применению НКП в клинической практике проводятся в полном соответствие с принципами «доказательной медицины». Используются высокоинформативные методы контроля: позитронно-эмиссионная и нагрузочная эмиссионная компьютерная томография миокарда, коронарная ангиография и вентрикулография, внутрикоронарная допплерография, эхокардиография, радиоизотопная вентрикулография, биохимические методы и т.д., что позволяет углубленно изучить механизмы преобразования гемодинамического воздействия НКП в благоприятный клинический эффект. Так предполагается, что улучшение перфузии связано в первую очередь не с изменением потребности миокарда в кислороде, а напрямую связано с активацией процессов ангиогенеза и положительным влиянием на эндотелиальную функцию. Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что в ответ на НКП увеличивается выработка оксида азота, повышается уровни сосудистых эндотелиальных факторов роста, снижаются уровни эндотелина-1 и натрийуретических пептидов, что означает значимое улучшении эндотелиальной функции и снижение нейрогуморальной активации. При этом НКП демонстрирует продолжительное положительное воздействие у пациентов с ИБС, сохраняющееся длительно после окончания процедур.

Показания к применению НКП все более расширяются. Активно проводятся исследования с выделением нескольких важных подгрупп пациентов, таких как таких как ИБС и СН в сочетании

с сахарным диабетом II типа, заболевания периферических артерий и сексуальная дисфункция у мужчин. Продолжается использование НКП у больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, кардиогенным шоком, а также использование метода в качестве первичной и вторичной профилактики ИБС, предотвращения рестенозирования после ТБКА. Получены обнадёживающие результаты. Данный метод может быть выбран для пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарных артерий или для тех, у кого повторная реваскуляризация не может быть выполнена или сопряжена с высоким риском, в частности при сопутствующем сахарном диабете. Особой областью использования НКП может стать его применение у больных СН различной этиологии, находящихся на этапе подготовки в оперативному лечению. Уникальность метода связана с возможностью его использования в условиях амбулаторного лечения, а относительно низкая стоимость технологии делает ее доступной для большого количества пациентов даже в развивающихся странах.

Сегодня открываются перспективы эффективного применения метода в целом ряде других медицинских областей, в частности невропатологии, а также в спортивной медицине.

Весьма важным и определяющим успех обстоятельством является постоянное совершенствование сотрудниками компании Vasomedical Inc. соответствующего аппаратного обеспечения. Наиболее совершенные системы для проведения НКП в клинической практике - кардиотерапевтические комплексы EECP® Therapy System Model TS4/LUMENAIR (USA), в которых воплощены самые современные новации в данной области медицинского оборудования. В связи с этим выражается серьезная обеспокоенность в связи с появлением на медицинском рынке аппаратов, не отвечающих необходимым техническим требованиям и не способных оказать ожидаемого терапевтического эффекта.

Таким образом, успехи в развитии нового немедикаментозного лечебного подхода - наружной контрпульсации - очевидны. На очереди, изучение в клинике схожего по основному механизму действия кардиологической ударно-волновой технологии (КУВТ), совместное использование НКП и КУВТ с методами клеточной (генной) терапии. Следует признать, что мы находимся только в начале пути. И, пожалуй, главное сегодня состоит в необходимости популяризации и широкого распространения немедикаментозных методов с возможным созданием на базе центральных клиник соответствующих терапевтических центров; объединение и координация усилий специалистов в данной области.

Руководитель Федерального Агентства
по здравоохранению и социальному развитию
Директор НИИ Кардиологии
имени А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК,
Член-корреспондент РАН, академик РАМН **Ю.Н.Беленков**

Метод наружной контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью

Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В., Саидова М.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н.

НИИ Кардиологии имени А.Л.Мясникова «ФГУ РКНПК Федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской помощи», Москва
Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности
(руководитель Отдела – академик РАМН, член-корреспондент РАН, профессор Беленков Ю.Н.)
Отдел проблем атеросклероза
(руководитель Отдела – член-корреспондент РАМН, профессор Кухарчук В.В.)

Резюме

Цель работы – оценка влияния программной НКП на клинико-функциональный статус, «качество жизни» больных ХСН ишемической природы, стабильной стенокардией II-IV Ф.К., рефрактерных к медикаментозной терапии.

Материалы и методы. 30 больных ИБС, устойчивой стенокардией II-IV Ф.К. (3 женщины и 27 мужчин, ср. возраст 65.5±7.9 лет) прошли полный лечебный курс НКП, включавший 35 часовых процедур 5-6 раз в неделю. Явления ХСН I-II Ф.К. (NYHA) отмечались у 18, III-IV Ф.К.- у 12 больных. У 8 пациентов ФВ ЛЖ не превышала 35%. До и после курса НКП больным проводилось общеклиническое обследование с оценкой «качества жизни» с использованием Минессотского опросника, комплексное ЭХОКГ-исследование, ВЭМ-проба и перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99M}-Тс-МИБИ, суточное Холтеровское ЭКГ-мониторирование. Кроме того, оценивалась динамика содержания в плазме больных натрийуретических пептидов (про-ПНП и про-МНП), определяемых иммуноферментным методом (Kit, Biomedica pro-ANP-BNP, Австрия).

Результаты. Абсолютное большинство больных отметили субъективное улучшение самочувствия при достоверном ($p<0.001$) улучшении «качества жизни». Не менее, чем вдвое уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах. Достоверно ($p<0.01$) повысилась толерантность к физической нагрузке. У большинства пациентов отмечено улучшение перфузии миокарда (уменьшение глубины и распространенности дефектов перфузии). При этом положительная динамика функционального статуса, «качества жизни» и тяжести стенокардии была отмечена независимо от выраженности явлений СН и степени угнетения сократительной функции ЛЖ.

Отмечено достоверное ($p<0.001$) улучшение сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ, преимущественно у больных с исходно сниженной ФВЛЖ<35%. По данным суточного ЭКГ-мониторирования отмечено достоверное ($p<0.01$) уменьшение средней частоты сердечных сокращений.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности НКП в комплексном лечении больных ХСН ишемической природы, с резистентной к лекарственной терапии стенокардией, особенно в случаях использования, в том числе повторного, методов реваскуляризации миокарда. Эффект НКП выражался в достоверном уменьшении выраженности явлений ХСН, стенокардии и потребности в нитратах, увеличении толерарантности к физической нагрузке и «качества жизни», улучшении перфузии миокарда и гемодинамических показателей, что существенно не зависило от тяжести сердечной декомпенсации и угнетения сократительной функции ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, устойчивая стенокардия, наружная контрпульсация, ангиогенез, эндотелиальная функция.

Введение

Одной из наиболее важных, социально значимых и, к сожалению, трудно разрешимых проблем современной кардиологии по-прежнему остается предупреждение, эффективное лечение, улучшение прогноза и «качества жизни» больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), преобредшей характер настоящей пандемии. Так в США не менее 5 миллионов человек страдают ХСН, приводя почти к 500000 смертей ежегодно; при этом за год регистрируется около 550000 новых случаев (1, 2). В России, где общая смертность значительно выше, чем в других развитых странах, согласно результатам исследований «ЭПОХА-(О)-ХСН распространенность клинически выраженной СН – 5,5%, а включая пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ ~ 11,7% (16 млн. человек) (3), при этом ИБС остаётся одной из основных причин хронической СН.

Хотя стандартные методы лечения, включая медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации значительно снижают смертность и уровень госпитализаций, все они имеют известные ограничения. Особенно злободневной проблемой остается лечение рефрактерной стенокардии и ХСН. В этой ситуации крайне важной задачей является разработка и внедрение в широкую практику современных немедикаментозных методов лечения, которые существенно отличаются по клинической эффективности, безопасности, лечебной и экономической целесообразности и доступности.

Наружная контрпульсация (НКП) – современный неинвазивный лечебный метод, позволяющий добиваться повышения перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы. При этом непосредственный гемодинамический эффект НКП не уступает таковому, достигаемому при проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации (4).

Приоритет и наибольший опыт в использовании нового метода принадлежит американским и китайским исследователям, на протяжении последнего десятилетия НКП широко используется во многих крупных медицинских центрах США, Европы и Азии. С 1998 года в Университете Питтсбургского Медицинского Центра проводится международный регистр пациентов, к настоящему времени в США прошли лечение с помощью НКП более 20000 больных ИБС и СН (5, 6).

В России лечебный метод НКП применяется в течение 3 лет лишь в 4 медицинских центрах: в Институте клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова РКНПК, НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Томском Кардиологическом научном центре и Лечебно-реабилитационном Центре Росздрава. Наибольший опыт применения методики в лечении больных ХСН накоплен в нашей клинике, результаты работы представлены в данной статье.

Цель работы – оценка влияния программной НКП на клинико-функциональный статус, «качество жизни» больных ХСН ишемической природы, стабильной стенокардией II-IV Ф.К., рефрактерных к медикаментозной терапии.

Материал и методы.

30 больным ИБС (3 женщины и 27 мужчин, ср. возраст 65.5±7.9 лет) проведен лечебный курс НКП, включавший 35 часовых процедур 5-6 раз в неделю в течение 7 недель. У всех пациентов отмечались явления СН: I-II Ф.К. (NYHA) – у 18, III-IV Ф.К.- у 12. У всех несмотря на оптимально проводимую лекарственную терапию и ранее использованные методы прямой реваскуляризации сохранялись явления ХСН разной степени выраженности, а также стабильная стенокардия II-IV Ф.К., положительная велоэргометрическая проба (ВЭМ). Характеристика больных приведена в таблице 1.

Некоторая неоднородность включенных в исследование больных объясняется его «пилотным» характером, а также попыткой сформировать собственное мнение по поводу эффективности, безопасности и показаний к применению метода. При этом мы строго учитывали известные требования, касающиеся противопоказаний к проведению НКП (7, 8). Перед началом процедур во всех случаях проводили ультразвуковую допплерографию вен нижних конечностей или радиоизотопную сцинтиграфию вен для исключения наличия тромбофлебита. Больные получали исчерпывающую информацию по поводу своего состояния и предлагаемого лечебного метода, оформлялось специально подготовленное «Информированное согласие».

Таблица 1. Общая характеристика больных

Средний возраст (лет)	65.5±7.9 лет
Пол (мужчины / женщины)	27 / 3 (90%/10%)
ФК СН (NYHA) I-II	18 (60 %)
III-IV	12 (40 %)
Фракция выброса ЛЖ < 35%	8 (26.6%)
> 35%	22 (73.3%)
ФК стенокардии (CCS) II	18 (60 %)
III-IV	12 (40 %)
Поражение коронарного русла:	
2-сосудистое	5 (16.7 %)
3-сосудистое	25 (83.3 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе (да)	19 (63.3 %)
(нет)	11 (27.7 %)
Аорто-коронарное шунтирование (да)	16 (53.3 %)
(нет)	14 (46.7 %)
Ангиопластика со стентированием (да)	5 (16.7 %)
(нет)	25 (83.3 %)
Дислипидемия (да)	27 (90,0 %)
(нет)	3 (10,0 %)
Артериальная гипертония (да)	27 (90 %)
(нет)	3 (10 %)
Сахарный диабет (да)	3 (10 %)
(нет)	27 (90 %)
Курение (да)	16 (53.3%)
(нет)	14 (46.7%)
Лекарственная терапия:	
- ингибиторы АПФ	24 (80,0 %)
- бета-блокаторы	24 (80,0 %)
- нитраты	20 (66.6 %)
- антагонисты кальциевых каналов	7 (13.3 %)
- статины	27 (90,0 %)
- аспирин	25 (83.3 %)
- диуретики	13 (18.6 %)
- блокаторы IIв/IIIа тромб. рецепторов	6 (20,0 %)
- дигоксин	2 (6.7 %)
- антикоагулянты	1 (3.3 %)

Использовался кардиотерапевтический комплекс EECP® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., USA).

До и после курса НКП больным проводилось общеклиническое обследование с оценкой «качества жизни» с использованием Минессотского опросника, комплексное ЭХО-кардиографическое исследование, ВЭМ-проба и перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99M}-Tc-МИБИ (4, 2-метокси-изобутил-изонитрилом), суточное Холтеровское ЭКГ- монитори- рование. 8 больным нагрузочный тест не проводился по причине тяжести их состояния. Кроме того, оценивалась динамика содержания в плазме больных мозгового и предсердного натрийуретических пептидов (про-ПНП и про-МНП), определяемых иммуноферментным методом (Kit, Biomedica pro-ANP-BNP, Австрия). Математическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики.

Результаты

Все включенные в исследование больные ИБС прошли полный курс лечебной НКП, включающий 35 часовых процедур. Продолжительность курса в среднем составила 45 ± 3 дня. В ходе проведения процедур не отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов; у 4 пациентов наблюдалась умеренная мацерация кожных покровов, не потребовавшая существенного изменения

лечебной программы. Лечение начинали в условиях стационара (1-2 недели), далее процедуры выполнялись в амбулаторном режиме; у наиболее тяжелых пациентов весь курс проводился в стационарном режиме.

После курсового лечения НКП абсолютное большинство (90%) отметили субъективное улучшение самочувствия при достоверном ($p<0.001$) улучшении «качества жизни» как у больных с умеренной, так и тяжелой ХСН (рис. 1).

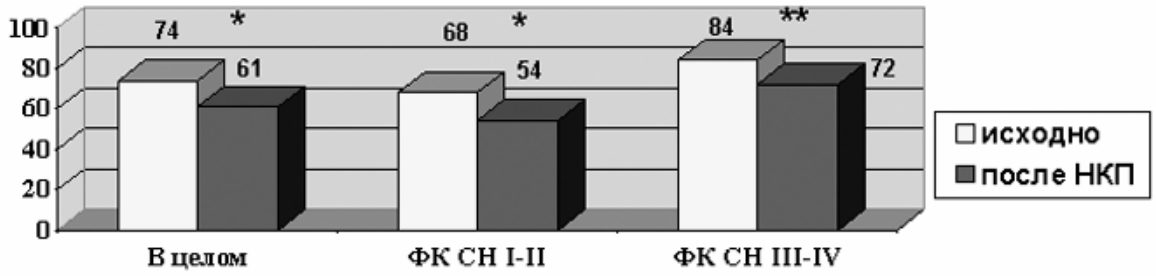


Рис 1. Динамика показателей «качества жизни» на фоне проведения курса НКП
Ср. балл по шкале (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)
Примечание: * - $p < 0.001$, $p < 0.01$

Не менее чем вдвое уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах, достоверно ($p<0.001$) повысилась толерантность к физической нагрузке (табл.2), при этом повторный ВЭМ-тест остался положительным у 8 больных, у остальных причиной прекращения пробы явилось достижение субмаксимальной чсс и усталость.

Таблица 2. Динамика основных показателей нагрузочного теста и выраженности стенокардии в результате проведения курса НКП (M ± SD, * $p<0.001$).

	Пороговая Мощность (Вт)	Продолжительность нагрузки (сек)	Кол-во приступов стенокардии в нед.	Кол-во таблеток НТГ в нед.
Исходно	75.0 ± 27.8	424.1 ± 190.9	7.3 ± 6.3 (от 2 до 25)	5.9 ± 6.7 (от 0 до 30)
После НКП	96.6 ± 25.9*	583.5 ± 202.5*	5.9 ± 6.7* (от 2 до 30)	2.2 ± 2.3* (от 1 до 7)

Следует отметить, что положительная динамика функционального статуса, «качества жизни» и тяжести стенокардии была отмечена независимо от выраженности явлений СН и степени угнетения сократительной функции ЛЖ.

Курсовое лечение НКП не привело к достоверным изменениям основных эхокардиографических показателей, отмечена лишь умеренная их положительная динамика. При этом отмечено достоверное ($p<0.001$) улучшение сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ, преимущественно у больных с исходно сниженной ФВЛЖ<35% (рис.2).

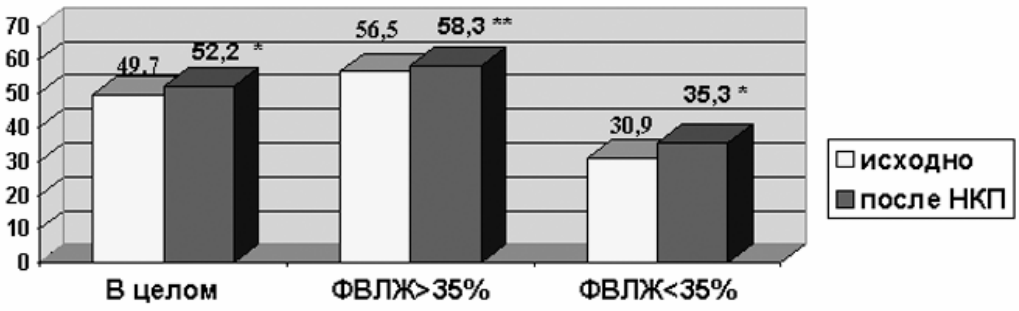


Рис 2. Динамика показателей сократительной функции (ФВ ЛЖ) на фоне проведения курса НКП ФВ ЛЖ (%)

Примечание: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0.02$

Улучшение функционального состояния у большинства пациентов сопровождалось положительной динамикой показателей перфузии миокарда: достоверным уменьшением площади и/или глубины гипоперфузируемых участков как в покое, так и при нагрузке (табл.3).

Таблица 3. Динамика показателей перфузии миокарда на фоне проведения курса НКП (M ± SD, * - p < 0.01, ** - p < 0.04)

	Покой		Нагрузка (Δ %, Δ Ед.)	
	Исходно	После курса НКП	Исходно	После курса НКП
Площадь дефектов перфузии (%)	28,4 ± 17,2	22,9 ± 17,2 *	+21,5 ± 13,5	+18,2 ± 16,2**
Глубина дефектов перфузии (Ед.)	502,7 ± 403,4	413,7 ± 293,9*	+377,8 ± 271,9	+316,8 ± 259,9*

В качестве иллюстрации представляем результаты исходной и контрольной (после курса НКП) сцинтиграфии миокарда в покое и при физической нагрузке больного Т., одного из самых тяжелых в клиническом плане среди прошедших лечение (рис.3).

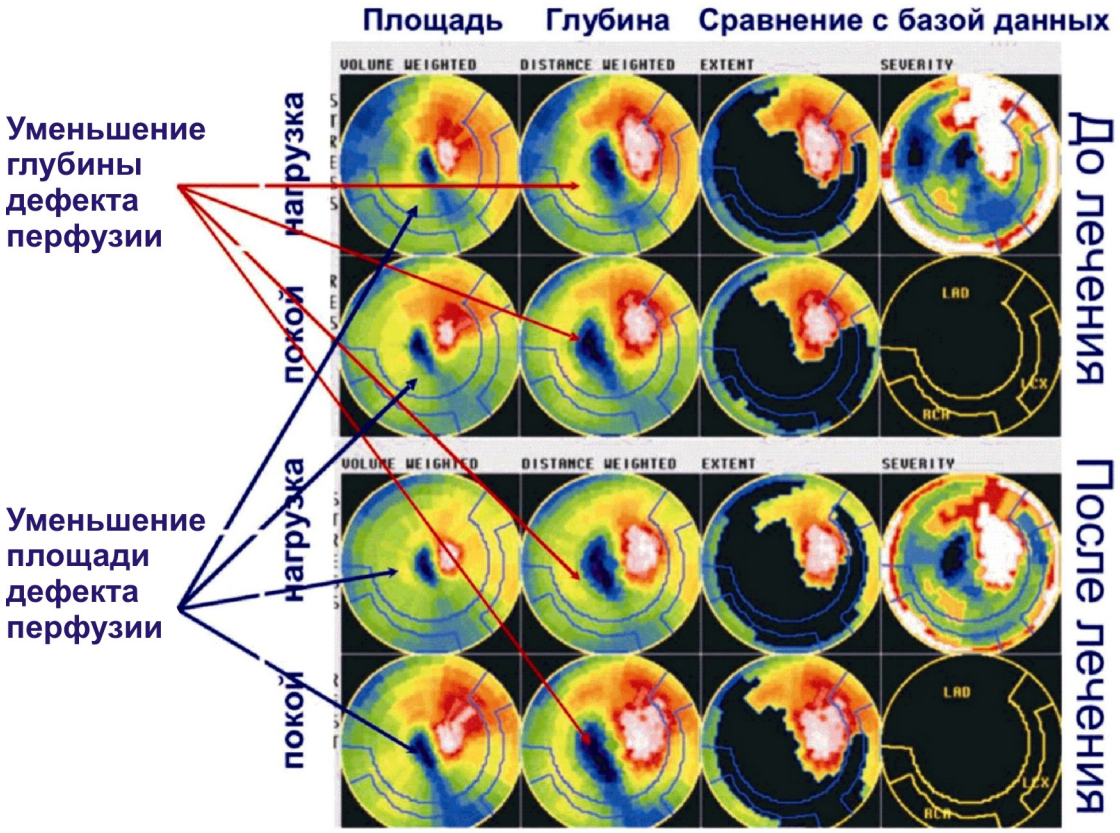


Рис. 3. Результаты ОЭКБ больного Б. до и после НКП

По данным суточного ЭКГ-мониторирования до и после проведения курса НКП отмечена достоверная тенденция (p<0.01) к снижению средней ЧСС, а у 4 пациентов отмечен отчетливый антиаритмический эффект. На фоне проведенного немедикаментозного лечения отмечено достигающее уровня достоверности (p<0.05) снижение уровней мозгового (с 832.8±428.5 до 641.3± 558.7 фмоль/л) и предсердного (с 3437.0±1971.2 до 22792.2±1546.0 фмоль/л) натрийуретических пептидов, как известно, являющихся надежным маркером миокардиальной дисфункции и предиктором прогноза у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда.

Необходимо обратить внимание на то, что курсовое лечение НКП было предложено больным с рефрактерной ХСН и устойчивой стенокардией, сохраняющимися признаками ишемии миокарда несмотря на оптимальное медикаментозное лечение. Большинство из них имели критическое (трёхсосудистое) поражение коронарного русла, перенесли инфаркт миокарда, в том числе

повторный с развитием явлений СН, и ранее прошли этап реваскуляризации (АКШ и/или ТБКА). Один из наиболее тяжелых пациентов с сопутствующим сахарным диабетом II типа, устойчивой постинфарктной стенокардией за месяц до начала процедур НКП перенес повторный инфаркт миокарда, а при коронаровентрикулографии был выявлен субтотальный стеноз ствола левой коронарной артерии и значимое поражение всех трех основных коронарных сосудов, выраженное снижение сократительной функции ЛЖ (ФВЛЖ < 30%). В этой ситуации проведение оперативного лечения было невозможным в связи с крайне высоким риском и единственно возможным выходом оказалось проведение курса НКП, что увенчалось успехом.

Следует особо отметить, что процедуры хорошо переносились больными, в ходе и после проведения лечения не было отмечено каких-либо серьезных побочных и нежелательных эффектов.

Период наблюдения за больными, прошедшими лечение методом НКП, составляет от 1-2 года, все больные к настоящему времени живы. По результатам контрольного обследования через 1 год после курса НКП большинство пациентов продемонстрировали сохранение ранее достигнутого клинико-гемодинамического эффекта и функционального статуса. У 2 больных в связи с недостаточным эффектом принято решение о проведении повторного курса процедур НКП.

Обсуждение

К настоящему времени с целью определения клинической эффективности и безопасности применения НКП у пациентов со стабильной стенокардией успешно завершены несколько многоцентровых исследований, наиболее крупным из которых является «MUST-EECP» (Multicenter study of enhanced external counterpulsation), проводившееся в семи университетских медицинских центрах (9, 10). Убедительно показано, что программное (35-часовое) применение метода НКП приводит к достоверному уменьшению эпизодов стенокардии и потребности в нитратах, увеличению времени до возникновения признаков ишемии миокарда, индуцированной нагрузкой (9, 10, 11, 12), улучшению прогноза и «качества жизни» у пациентов с поражением коронарных артерий (13, 14, 15). При этом эффекты проведенного лечения сохранялись по крайней мере через 12 месяцев (16) и 2 года (17). Длительность наблюдения уже превышает 5 лет (18). Результаты самых современных методов исследования (ПЭТ, ОФЭКТ) демонстрируют положительное влияние лечения НКП на перфузию миокарда и коронарный резерв у больных ИБС (19, 20).

Более детальный анализ результатов исследования «MUST-EECP» и международного регистра (21) дал основание предполагать, что метод НКП может оказаться весьма перспективным в комплексном лечении больных с нарушением функции ЛЖ Итоги одного из первых пилотных исследований Soran O. С соавт. (22) свидетельствовали о том, что НКП при незначительных побочных эффектах может улучшить переносимость физической нагрузки, «качество жизни» и функциональный статус пациентов со стабильной сердечной недостаточностью II-III ФК (NYHA) независимо от ее этиологии как кратковременно, так и на период до 6 месяцев. К настоящему времени существуют убедительные доказательства возможного положительного влияния как на систолическую, так и диастолическую функцию левого желудочка (23, 24, 25). Окончательный же ответ может быть дан в ходе завершающегося в настоящее время многоцентрового, рандомизированного, одиночного слепого, контролируемого, проспективного исследования «PEECH» (Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure), предварительные результаты которого убедительно демонстрируют высокую эффективность и безопасность использования метода в комплексном лечении застойной СН (26, 27). Основной вывод сводится к следующему: НКП на фоне оптимальной медикаментозной терапии увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает «качество жизни» и Ф.К. СН (NYHA), хорошо переносится больными СН; НКП рекомендована к применению в комплексной терапии больных с компенсированной с помощью медикаментов СН II-III Ф.К. как ишемической, так и некоронарогенной природы.

В целом полученные нами результаты в полной мере соответствуют международному опыту применения НКП у больных ХСН ишемической природы.

Напомним, что прошедшие курс пациенты принадлежали к категории тяжелых больных с рефрактерной ХСН и устойчивой стенокардией на фоне оптимального медикаментозного лечения, в большинстве случаев перенесших реваскуляризирующие вмешательства (АКШ и/или ТБКА). У трети больных ФВ ЛЖ не превышала 35%. Несмотря на это у подавляющего числа больных НКП оказалась эффективной при отсутствии каких-либо серьезных осложнений. Антиангинальный и антиишемический эффекты, положительное влияние на функциональное состояние и «качество

жизни» оказались сравнимы в группах больных с разной степенью выраженности ХСН и угнетения сократительной функции ЛЖ, а наиболее заметный прирост ФВ ЛЖ отмечался при исходно сниженных (< 35%) значениях. Результаты соответствуют имеющемуся к настоящему времени в США опыту применения методики НКП у больных ХСН (25, 26, 27).

Проведенный в рамках исследования «РЕЕСН» подгрупповой анализ (28) позволил документировать сохраняющийся не менее чем через 6 месяцев после проведения процедур положительный эффект НКП у 40 пожилых (старше 70 лет) пациентов с ХСН. Включенные в наш проект пациенты по основным показателям и ответу на лечение методом НКП не отличались от этой группы американских пациентов, принадлежали к промежуточной возрастной категории (ср. возраст - 65.5±7.9 лет). При этом в работе Abbottsmith C.W. et al. (28) подчеркивается, что новая неинвазивная лечебная методика может быть особенно показанной больным с СН и другими сочетанными состояниями, увеличивающими риск хирургических вмешательств (сахарный диабет, заболевания легких).

В настоящее время все более убедительное подтверждение находят основные гипотезы, объясняющие механизм действия метода НКП (8, 29, 30, 31).

Потенциально полезными при ХСН эффектами НКП являются:

- уменьшение выраженности связанной с ишемией миокарда дисфункции ЛЖ в связи с активацией процессов ангиогенеза, развитием коллатеральной сети (32, 33, 34);
- улучшение эндотелиальной функции и нормализация вазомоторного тонуса (35, 36, 37);
- уменьшение нейрогуморальной активации (38, 39);
- прямое гемодинамическое влияние на пост- и преднагрузку, коронарный кровоток и сердечный выброс, систолическая разгрузка сердца; периферический эффект (29, 30, 34).

Кроме того, использование метода НКП способно оказать положительное влияние на перфузию не только миокарда, но и других органов (40), что может приводить к улучшению функции мозга, печени, почек, половой системы (41, 42, 43), что несомненно важно с точки зрения комплексного лечения больных ХСН.

Напомним, что лечебные процедуры НКП проводятся длительно, способствуя отдыху миокарда, что особенно важно у больных с миокардиальной дисфункцией. Это нормализует нейрогуморальные сигналы, снижает потребность в кислороде, может способствовать улучшению клеточного метаболизма, переключать снабжение клеток энергией с помощью свободных жирных кислот на утилизацию глюкозы.

Таким образом, недавно полученные данные показывают, что НКП может оказывать клинический эффект через реализацию различных механизмов, включая улучшение эндотелиальной функции, стимуляцию процессов ангиогенеза, усиления функции левого желудочка и периферических эффектов, схожих с теми, что наблюдаются при постоянной физической нагрузке. Однако необходимо проведение дополнительных официальных работ для подтверждения предложенных механизмов действия НКП.

Заключение

Собственный опыт применения НКП свидетельствует о высокой эффективности и безопасности метода в комплексном лечении больных ХСН ишемической природы, с резистентной к лекарственной терапии стенокардией, особенно в случаях использования, в том числе повторного, методов реваскуляризации миокарда. Эффект НКП выражался в достоверном уменьшении выраженности явлений ХСН, стенокардии и потребности в нитратах, увеличении толерарантности к физической нагрузке и «качества жизни», улучшении перфузии миокарда и гемодинамических показателей, что существенно не зависило от тяжести сердечной декомпенсации и угнетения сократительной функции ЛЖ.

Результаты предстоящих исследований помогут уточнить роль метода как терапевтического инструмента для постоянно растущего числа пациентов.

Активное использование методики НКП в лечебной практике началось в 2001 году в США. К настоящему времени пролечено более 20 тысяч пациентов, опубликовано более 200 статей в ведущих кардиологических изданиях, проводятся сателлитные симпозиумы на крупнейших кардиологических научных форумах. В мае 2006 года состоялся первый международный симпозиум по наружной контрпульсации; в декабре того же года – первый сателлитный симпозиум в рамках I-го Общероссийского конгресса ОССН с участием американских коллег.

К настоящему времени в США используются более 1000 аппаратов НКП. Почти в 50 странах мира эта методика признана и используется для лечения пациентов.

НКП является наиболее применяемым и многообещающим немедикаментозным лечебным методом. Он одобрен Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарств (FDA, США) как потенциальная терапия устойчивой стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и кардиогенного шока, а в 2003 году был рекомендован Американской ассоциацией кардиологов в качестве метода лечения устойчивой стенокардии (44). Активно проводятся исследования с выделением нескольких важных подгрупп пациентов, таких как ИБС и СН в сочетании с сахарным диабетом II типа, заболевания периферических артерий и сексуальная дисфункция у мужчин. Продолжается использование НКП у больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, кардиогенным шоком, а также использование метода в качестве первичной и вторичной профилактики ИБС, предотвращения рестенозирования после ТБКА.

На основании данных проведенных, в частности в НИИ кардиологии имени А.Л.Мясникова клинических исследований, а также на основании всех необходимых экспертиз, Министерство Здравоохранения РФ зарегистрировало кардиотерапевтический комплекс EECP® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., USA), «Регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2003/1504 от 27.11.2003 г.» и рекомендовало к внедрению в широкую кардиологическую практику лечебного метода НКП у больных ИБС и СН.

Следует подчеркнуть, что все вышесказанное относится к наиболее совершенной системе для применения НКП в клинической практике - кардиотерапевтический комплекс EECP® Therapy System Model TS3/TS4/LUMENAIR (Vasomedical Inc.,USA), в котором воплощены современные новации в данной области медицинского оборудования. EECP® (Усиленная наружная контрпульсация) – запотентованное Vasomedical Inc. название метода. В настоящее время выражается серьезная обеспокоенность в связи с появлением на медицинском рынке аппаратов, не отвечающих необходимым техническим требованиям и не способных оказать ожидаемого терапевтического эффекта.

Список литературы

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2004 Update. Dallas (TX): American Heart Association, 2003.
2. American Heart Association. 2003 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 2002.
2. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1). Журнал сердечная недостаточность. 2004; 5, № 1 (23): 25-31.
3. Michaels A.D., Accad M., Ports T.A., Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during external counterpulsation. Circulation. 2002, 106: 1237-1242.
4. Barsness G., Feldman A.M., Holmes D.R. Jr. et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. Clin. Cardiol. 2001;24; 435-442.
5. Vasomedical, Inc. http://www.vasomedical.com. Data on file.
6. Singh M., Holmes D.R., Jamh A. et al. Noninvasive Revascularization by Enhanced External Counterpulsation: A Case Study and Literature Review. Mayo Clin. Proc. 2000; 75; 961-965.
7. Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том 1. (под редакцией академика РАМН Ю.Н.Беленкова). Редколлегия: С.А.Габрусенко, В.Г.Наумов, В.В.Рябов. Медицинская компания «Алимпекс», 2003, 123 стр.
8. Lawson W.E., Hui J.C.K., Lang G. Treatment Benefit in the Enhanced External Counterpulsation Consortium. Cardiology 2000; 94; 31-35.
9. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP); Effect of EECP on exersice-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33; 1833-1840.
10. Mannheimer C., Camici P., Chester V.R., et al The Problem of chronic refractory angina: report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur.Heart J. 2002; 23: 355-370.

11. Stys T., Lowson W.E., Lang G. et al. Acute hemodynamic effects and angina improvements with enhanced external counterpulsation. Angiology 2001;52; 653-658.
12. 13. Springer S., Fife A., Lowson W.E. et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patients: a second study. Psychosomatics 2001; 42; 124-132.
13. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. Results of the multicenter Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: Quality of the life benefits sustained six months after treatment. Circulation 1998; 98; I-350.
14. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. Results of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: Quality of the life benefits sustained twelve months after treatment. J. Am.Coll. Cardiol. 1999; 33; 339A.
15. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Health-Related Quality of Life Continue 12 Months After Treatment: A Substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. J. Invest. Med. 2002; 50; 1: 25-32.
16. Michaels A.D., Linnemeier G., Soran O. et al. Two-year outcomes after enhanced external coumterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patients Registry [IEPR]). Am J Cardiol 2004; 93: 461-464.
17. Lowson W.E., Hui J.C.K., Cohn P.F. Long-Term Prognosis of Patients with Angina Treated with Enhanced External Counterpulsation: Five-Year Follow-Up Study. Clin.Cardiol. 2000; 23: 254-258.
18. Masuda D., Nohara R., Hirai T. et al. Enhanced External couterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. Eur. Heart J. 2001; 22: 1451-1458.
19. Urano H., Ikeda H., Ueno T. et al. Enhanced External Counterpulsation Improves Exersice Tolerance, Reduced Exersice-Induced Myocardial Ischemia and Improves Left Ventricular Diastolic Filling in Patients With Coronary Artery Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37; 1: 93-99.
20. Soran O., Kennard E.D., Kelsey S.F. et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patients Registry (IEPR). Congestive Heart Failure 2002; 8: 297-302.
21. Soran O., Fleishman B., Demarco T. et al. Enhanced External Counterpulsation in Patients With Heart Failure: A Multicenter Feasibility Study. Congestive Heart Failure. 2002; 8: 204-208.
22. Strobeck J.E., Reade R., Kennard E.D. et al. EECP is a safe and effective treatment for angina in patients with severe left ventricular dysfunction. J. Card. Fail. 1999; 5(3): 72. Abstr. 268.
23. Soran O. A new treatment modality in heart failure enhanced external counterpulsation (EECP). Cardiology in Review, 2004; 12 (1): 15-20.
24. Lawson W.E., Silver M.A., Hui J.C. et al. Angina patients with diastolic versus systolic heart failure demonstrate comparable immediate and one-year benefit from enhanced external counterpulsation. J Card Fail 2005; 11: 61-66.
25. Feldman A.M., Silver M.A., Francis G.S., et al. Treating Heart Failure With Enhanced External Counterpulsation (EECP): Design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) Trial. J. Card. Fail. 2005 Apr; 11 (3): 240-245.
26. Soran O., Kennard E.D., Kfoury S. et al. Two-year clinical outcomes, after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina\pectoris and left ventricular dysfunction. (Report from the International EECP Patients Registry (IEPR). Am O Cardiol 2006; 97: 17-20.
27. 28. Abbottsmith C.W., Chung E.S., Varricchione T. et al. Enhanced External Counterpulsation Improves Exercise Duration and Peak Oxygen Consumption in Older Patients with Heart Failure: A Subgroup Analysis of the PEECH Trial. Congestive Heart Failure 2006; 12: 307-311.
28. Feldman A.M. External enhanced counterpulsation External enhanced counterpulsation: mechanism of action. Clin. Cardiol. 2002; 25: Suppl. 2: 11-15.
29. Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том 2. (под редакцией академиков РАМН Ю.Н.Беленкова, Р.С.Карпова). Редколлегия: С.А.Габрусенко, В.В.Рябов. Медицинская компания «Алимпекс», 2005, 121 стр.
30. Габрусенко С. А., Малахов В. В., Сергиенко И. В. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца.
31. Терапевтический архив, 2006, № 9, С. 33—38.
32. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann. Intern. Med. 2002; 136: 54-71.

33. Masuda D., Nohara R., Kataoka K., et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. Circulation. 2001: 104 (suppl.11): 444.
33. Silver M.A. Mechanisms and Evidence for the Role of Enhanced External Counterpulsation in Heard Failure Management. Curr. Heart Failure Rep. 2006; 3: 25-32.
34. Bonetti P.O., Barsness G.W., Keelan P.C. et al. External enhanced counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41 (10): 1761-1768.
35. Qian X., Wu W., Zheng Z.S., et al. Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease. J. Heart Dis. 1999; 1 (1): 193 (769).
36. Bonetti P.O., Gadasalli S.N., Lerman A., Barsness G.W. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. Mayo Clin. Proc. 2004 May; 79 (5): 690-692.
37. Wu O.F., Zheng Q.S., Zhang M.Q. et al. A neurohormanal mechanism for the effectiveness of EECP. Circulation. 1999; 100 (18): I-832. Abstract 4390.
38. Kho S., Liuzo J., Suresh K., et al. Vascular endothelial growth factor and atrial natriuretic peptide in enhanced external counterpulsation. 82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society. – 2000. Toronto, June 21-24; Abstr. 561.
39. Werner D., Schneider M., Weise M., et al. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. Am. J. Cardiol. 1999; 84: 950-952.
40. Hilz M.J., Werner D., Marthol H., et al. Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. Eur. J. Clin. Invest. 2004 Jun; 34 (6): 385-391.
41. Werner D., Tragner P., Wawer A., et al. Enhanced external counterpulsation: a new technique to augment renal function in liver cirrhosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2005 May; 20 (5): 920-926.
42. Lawson W.E., Hui J.C. K., Kennard E.D. et al. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina pectoris patients with erectile dysfunction. J Clin. Pract. 2007; 61, 5: 757-762.
43. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159-168.

Применение метода наружной контрпульсации у больного с критическим поражением коронарного русла. Клинический пример

Малахов В.В., Габрусенко С.А., Сергиенко И.В.,. Саидова М.А, Кухарчук В.В.

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК, Москва

Больной В., 75 лет, находился на обследовании и лечении в нашей клинике в мае-апреле 2005 года. На основании обследования был выставлен диагноз:

Диагноз: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия IV ФК, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации – 1982 г. и передне-перегородочной - 24.01.2005 г.), нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия, атеросклероз коронарных артерий. Недостаточность кровообращения III ФК (NYHA). Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, сосудов нижних конечностей. Гипертоническая болезнь III ст. Гиперлипидемия 2Б.

Сопутствующие заболевания: Посттравматическая и сосудистая энцефалопатия II ст. Посттравматическая эпилепсия по типу petit mal, редкие приступы. Диффузный пневмосклероз, эмфизема лёгких. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Мочекаменная болезнь. Краевая киста правой почки. Холецитэктомия в 1982 году.

Пациент предъявлял жалобы: на боли за грудиной и одышку при незначительных физических нагрузках, а также ночные приступы стенокардии; на перебои в работе сердца; на общую слабость.

Из анамнеза в 1982 году без предшествующего коронарного анамнеза перенёс инфаркт миокарда задней локализации. С этого же времени отмечает повышение АД до 160/90 мм. рт. ст. В последующем отмечал прогрессирование заболевания: появление стенокардии покоя, появление экстрасистолии, одышки при незначительных физических нагрузках. В январе 2005 года перенёс повторный инфаркт миокарда передне-перегородочной локализации, после которого участились приступы стенокардии покоя и появились приступы сердечной астмы. В марте 2005 году проведена коронаровентрикулография, на которой выявлено: субтотальный (95%) стеноз ствола левой коронарной артерии, окклюзия передней нисходящей артерии, огибающей артерии и правой коронарной артерии в проксимальных отделах, 1 диагональная стенозирована до 70%. Артерии заполняются по коллатералям. Был консультирован кардиохирургом: необходимо проведение операции коронарного шунтирования по витальным показаниям. Однако оперативное вмешательство не проводилось в связи с недавно перенесенным инфарктом миокарда и высоким риском осложнений.

Медикаментозная терапия: 1.Конкор 7,5 мг, Престариум 4 мг, Плавикс 75 мг, Тромбо АСС 100 мг, Эфокс 20 мг, Верошпирон 50 мг, Фуросемид 40 мг 3 раза в неделю, Липримар 20 мг.

Больному было предложено проведение лечебного курса наружной контрпульсации (35 процедур). До и после процедур было проведено анкетирование по Минессотскому опроснику, Холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, определение уровня натрийуретических пептидов. Нагрузочная проба не проводилась в связи с тяжестью состояния и поражения коронарного русла.

По результатам Минессотского опросника отмечалось улучшение показателей «качества жизни» (снижение суммарного балла с 66 до 58 баллов), уменьшение количества принимаемых нитратов (с 10 таблеток в сутки до 3) и приступов стенокардии (с 13 до 4 в сутки).

По Эхо-КГ увеличение фракции выброса и ударного объема. По данным ХМ-ЭКГ отмечалось уменьшение общего количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. Также отмечалось снижение уровней мозгового и предсердного натрийуретического пептидов крови.

Эхокардиографическое исследование:

Исходно		После курса НКП	
АО	3,0	АО	3,0
ЛП	4,1	ЛП	4,0
КДР	6,4	КДР	6,4
КСР	5,4	КСР	5,2
ПЖ	3,0	ПЖ	3,0
КДО	208	КДО	208
КСО	141	КСО	129
УО	67	УО	79
ФВ	32	ФВ	37

Холтеровское мониторирование ЭКГ:

Исходно		После курса НКП	
Средняя ЧСС	66	Средняя ЧСС	68
Макс. ЧСС	77	Макс. ЧСС	94
Мин ЧСС	57	Мин ЧСС	51
Одиночные ЖЭС	31492	Одиночные ЖЭС	23342
Бигеминия	18943	Бигеминия	1622
Парных ЖЭС	39	Парных ЖЭС	196
Пробежек ЖТ	1	Пробежек ЖТ	0
Одиночные НЖЭС	87	Одиночные НЖЭС	16
Парных НЖЭС	2	Парных НЖЭС	1

За время проведения процедур наружной контрпульсации осложнений не отмечено. После окончания пациент отказался от проведения операции коронарного шунтирования и вернулся к своей прежней деятельности (консультативная работа).

Через год после окончания лечебного курса подтверждается сохранение достигнутого эффекта. В настоящее время планируется плановая госпитализация с целью контрольного обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения с повторной консультацией кардиохирурга.

Данный клинический пример иллюстрирует возможности НКП как эффективного и безопасного метода лечения крайне тяжелой категории больных ИБС с устойчивой стенокардией, осложненной ХСН.

Усиленная наружная контрпульсация при ишемической болезни сердца

Рябов В.В., Бурыхина М.А., Марков В.А, Карпов Р.С.,
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Несмотря на то, что в вопросах изучения механизмов формирования коронарной недостаточности стало много ясного, на внедрение в рутинную практику мощных медикаментозных методов коррекции этих состояний, сердечно сосудистые заболевания, а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остается основной причиной смерти и инвалидизации наиболее трудоспособной части населения, что наносит значительный экономический ущерб современному обществу (1). Около 6,4 миллиона больных в США страдают ИБС, и каждый год эта цифра увеличивается еще на 400000 (2). В России доля ИБС в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет у мужчин 56,6%, у женщин- 40,4%. В настоящее время ИБС страдает до 15-17% взрослого населения России (1). Все это демонстрирует то, что проблема лечения ИБС сохраняет свою актуальность.

Существует широкий выбор способов лечения симптомов ИБС. Фармакологические препараты включают в себя бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и пролонгированные нитраты. Говоря об эффективности антиангинальных препаратов тех или иных групп, первое место среди них занимают бета-адреноблокаторы, как препараты, в которых сочетается прямое и опосредованное действие на механизмы течения ИБС. Антагонисты кальция и нитраты используются, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны или не дают желаемых результатов (3). Однако, несмотря на внедрение новых медикаментозных препаратов, часто фармакологическая коррекция оказывается неэффективной в силу разных причин: различная индивидуальная чувствительность - некоторые больные изначально не реагируют на прием обычных доз, даже самых эффективных лекарств; развитие толерантности при регулярном приеме; при длительном применении возможно появление нежелательных эффектов (парадоксальное действие, синдром отрицательного последействия), ограничения в механизмах реализации гемодинамического действия в результате тяжелого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Интервенционные (эндоваскулярные) технологии становятся все более доступными и, несомненно, более эффективными, как и шунтирующие операции на сердце. Вместе с тем проблема лечения ИБС и разработки новых методов ее лечения становится все более актуальной в связи с накоплением данных длительного наблюдения за больными, подвергшихся инвазивной тактике лечения ИБС. Стало очевидным, что ни шунтирующие операции, ни эндоваскулярные методы лечения не решают полностью проблемы лечения ИБС. Увеличивающееся количество инвазивных вмешательств, как, оказалось, не приводит и к уменьшению числа больных с рецидивами стенокардии в результате рестенозов в местах имплантации стентов и окклюзий шунтов, и порой этим больным невозможно выполнить процедуры повторной реваскуляризации (4). Результаты исследования BARI (Исследование Реваскуляризации при АКШ и ангиопластике) показали, что у больных с многососудистым поражением коронарного русла спустя пять лет после АКШ и ангиопластики наблюдается значительное ухудшение клинического и функционального статуса (5) все это определяет необходимость разработки новых подходов лечения ИБС.

В настоящее время изучается новый неинвазивный нефармакологический метод лечения ИБС – усиленная наружная контрпульсация (УНКП), которая исходно была предложена и разрабатывалась, как метод поддержки кровообращения у больных с кардиогенным шоком и инфарктом миокарда. Термин «контрпульсация» определил Soroff и соавторы для описания эффекта быстрого ретроградного перемещения крови в аорте (6). Предположение о том, что коронарный кровоток может быть увеличен на 20-40% путем увеличения диастолического давления перфузии в аорте было выдвинуто Kantowitz и Kantowitz в 1953 году (7). Реализация этого принципа была осуществлена в создании технологии внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая успешно применяется в настоящее время для лечения больных с острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком. Внутриаортальная контрпульсация очень эффективна, но является сложной и инвазивной процедурой, поэтому учеными был разработан новый неинвазивный метод

– усиленной наружной контрпульсации (УНКП). Первый аппарат наружной контрпульсации стал применяться в 1968 году. Следует отметить, что первые приборы были далеки от совершенства. В основе работы прибора лежал гидравлический принцип, что не позволяло добиться полноценного гемодинамического эффекта от наружной контрпульсации. В 1964 г. было предложено использовать для проведения контрпульсации штаны авиационного костюма, что позволило добиться необходимого гемодинамического эффекта. Однако сдавливание живота и гениталий приводило к выраженному ощущению дискомфорта, а изолированное использование ножной части костюма требовало применения более высокого давления, чтобы вызвать значимые изменения гемодинамики (8) Результатом дальнейшей работы в данном направлении стало появление приборов с пневматическим принципом работы, обеспечивающим ожидаемый гемодинамический эффект, сопоставимый с эффектом внутриаортальной контрпульсации. В исследованиях Cohen и соавторов проводилось сравнение эффективности наружной и внутриаортальной контрпульсации у лабораторных животных до и после индуцированного кардиогенного шока. Эффективность наружной контрпульсации не уступала инвазивной (9). Однако, несмотря на все преимущества, наружная контрпульсация не получила широкого распространения.

С 60-х годов прошлого столетия проведено множество клинических испытаний наружной контрпульсации. Результаты применения УНКП при ИБС, подтверждающие ее антиангинальный и антиишемический эффекты, получены как в пилотных, так и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (MUST-EECP).

Одна из первых статей, посвященная использованию УНКП была опубликована в 1973 году Banas и соавторами (Banas). В исследовании участвовал 21 пациент, среди которых, у 6 больных III ФК и у 14 IV ФК стенокардии напряжения. Процедура УНКП проводилась в течение 1 часа 5 дней в неделю. Через месяц было отмечено значительное снижение тяжести стенокардии: 10 пациентов перешли в I ФК, 8 пациентов во II ФК. 11 пациентам была проведена повторная ангиография через несколько недель, у 5 из них было выявлено увеличение васкуляризации, недостоверное улучшение у трёх и отсутствие изменений у двух больных (10).

В 1992 году Lawson обследовал 18 пациентов с хронической рефрактерной стенокардией. Пациентам проводился курс терапии УНКП, состоящий из 36 одночасовых процедур. До и после лечения выполнялся тредмил-тест на максимально переносимую нагрузку, выполнялась нагрузочная сцинтиграфия с таллием. До УНКП у всех 18 пациентов были выявлены преходящие дефекты перфузии. После курса УНКП у 4 пациентов сохранялись преходящие дефекты перфузии, у 11 пациентов их не было, а у 3-х пациентов отмечалось частичное уменьшение дефектов перфузии. Этими же исследователями было проведены длительные 3- (11) и 5-летние (12) наблюдения за пациентами, прошедшими курс терапии УНКП. Конечными точками наблюдения были инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, госпитализация, внезапная смерть. Пациенты были разделены на 2 группы: первая - с улучшением перфузии миокарда (26 человек, 79%) после УНКП, вторая группа – без улучшения (7 человек, 21%). По результатам наблюдения в первой группе умерло 4 пациента, у 4 развился инфаркт миокарда, 8 больным были выполнены эндоваскулярные и шунтирующие операции на сердце, нестабильная стенокардия развилась у одного больного. Во второй группе осложнения возникли у 6 из 7 пациентов. Таким образом, было показано, что наибольший эффект в течение длительного времени после УНКП имеется у тех пациентов, у которых сразу после проведения лечения отмечается улучшение перфузии миокарда (12).

В разных странах Англии, Германии, Японии, США проведены многочисленные нерандомизированные, наблюдательные исследования УНКП. Все результаты были сопоставимы с результатами, полученными Lawson и коллегами (13).

В 2000 году Urano и соавторы исследовали влияние УНКП на переносимость физических нагрузок, ишемию миокарда и диастолическое наполнение левого желудочка (14). Выявлено значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение времени до развития депрессии сегмента ST. Отмечалось уменьшение стресс-индуцированного дефекта перфузии по результатам сцинтиграфии с 201 таллием ($p<0,01$) (15). Изменений в стойких дефектах перфузии не отмечалось.

В 2001 году Masuda и соавторы исследовали влияние УНКП на ишемию миокарда у 11 пациентов с хронической стабильной стенокардией I, II, III ФК с одно- (1), двух- (7) и трехсосудистым (3) поражением коронарных артерий, но у всех пациентов было стенозирование ПНА. Позитронно-эмиссионная томография в покое выявила статистически значимое увеличение перфузии после курса терапии УНКП по всей поверхности миокарда и на отдельных его участках. После окончания курса терапии УНКП в пробе с дипиридамолом выявили статистически значимое

улучшение перфузии миокарда на пике нагрузки в области передней стенки левого желудочка (16). Таким образом, авторы сделали вывод о том, что УНКП увеличивает развитие коллатеральных кровеносных сосудов. Также в данном исследовании отмечено увеличение времени до развития снижения сегмента ST на 1 мм. Однако двойное произведение существенно не изменялось. Проводилось исследование уровня оксида азота до и после лечения УНКП. После курса терапии УНКП его уровень значимо увеличивался. Авторы выдвинули гипотезу, что УНКП инициирует экспрессию генов синтазы оксида азота - фермента эндотелия сосудов. Увеличение уровня оксида азота улучшает коронарную эндотелиальную функцию, в свою очередь, способствуя их расширению. Кроме того, улучшение эндотелиальной функции в периферических артериях ведет к снижению периферической сопротивляемости сосудов.

Первое многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование УНКП MUST EECP (Multicenter Study of Exhanced External Counterpulsation) было закончено Arora и соавторами в 1999 году (17). В исследование были включены 7 университетских медицинских центров (17). У всех обследованных 139 пациентов, наблюдалась стенокардия, положительный результат тредмил-теста и подтвержденный данными коронарографии диагноз ИБС (гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий). Пациенты были рандомизированы в две группы активной (эффективной) и неактивной (фиктивной) контрпульсации для прохождения 35 сеансов за период от 4 до 7 недель. Количество процедур в активной группе было больше. Давление, создаваемое в манжетах, в активной группе позволяло достигнуть эффективного соотношения пиков S и D. Неактивная контрпульсация выступала в качестве плацебо (достижения эффективного соотношения пиков S и D не было). Общая продолжительность процедур у одного пациента составила 35 часов. Оценивались такие параметры как толерантность к физической нагрузке, время до возникновения депрессии ST на 1мм и более при нагрузочной пробе, количество ежедневных приступов стенокардии в сутки и доза используемых нитратов. Продолжительность физической нагрузки увеличилась в обеих группах, но эти изменения не были статистически значимыми. В активной группе наблюдалось увеличение периода времени до развития депрессии сегмента ST, а в контроле отмечалось уменьшение на 4 секунды. Время до возникновения депрессии ST в первой группе было достоверно больше, чем у больных второй группы. Количество эпизодов стенокардии у пациентов активной группы стало достоверно меньше. Доза принимаемых нитратов у больных первой группы, потребность в нитроглицерине в контрольной группе не изменилась.

В продолжение в подисследовании MUST-EECP проведено наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев после окончания лечения (19). Оценивали частоту эпизодов стенокардии, потребность в нитроглицерине и качество жизни (Health-Related Quality of Life- HQOL). Качество жизни определяли на основании данных опросника SF-36, в основном оценивались физическая активность, ограничение работоспособности из-за заболевания, наличие болей, социальная адаптация, эмоциональный статус. Опросник заполнили 71 больной из 129, включенных в исследование MUST-EECP до лечения, по завершении сеансов УНКП и через 12 месяцев после лечения. Основную группу составили 36 больных, которым была выполнена активная контрпульсация, группу контроля было включено 35 больных, которым производилась неактивная контрпульсация. Непосредственно после лечения улучшение параметров качества жизни отмечалось в обеих группах, но размеры увеличения были выше в группе активной контрпульсации. Через 1 год было отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов в основной группе по всем параметрам по сравнению с исходным состоянием (до лечения), однако оно было несколько ниже по сравнению с качеством жизни сразу после завершения курса терапии УНКП. У пациентов группы контроля через 12 месяцев после лечения отмечалось лишь увеличение толерантности к физической нагрузке и ухудшение остальных параметров. Таким образом, это короткое подисследование - продолжение MUST-EECP показало, что после проведения курса активной УНКП, эффект лечения сохраняется по меньшей мере 12 месяцев (18).

Благодаря исследованию MUST-EECP были сформулированы показания к проведению УНКП: наличие стенокардии III-IV функционального класса, резистентной к медикаментозной терапии при невозможности выполнить баллонную ангиопластику или провести хирургическое лечение (17). Также были определены противопоказания: недавно проведённая катетеризация сердца, аритмия, способная повлиять на синхронизацию контрпульсации с ЭКГ (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), недостаточность кровообращения, резистентная к терапии у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, аортальная недостаточность, заболевания бедренных артерий, тромбофлебиты и/или флебиты, так как высок риск развития тромбоэмболий, варикозная болезнь вен нижних конечностей, высокая гипертония (>180/110мм.рт.ст.), вы-

раженные хронические заболевания лёгких, коагулопатии, лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем более 15 сек., беременность, высокая лёгочная гипертензия, аневризма грудной или брюшной аорты.

Другим крупным исследованием явилось IEPR (Internation EECP Patient Registry), в котором было проведено изучение возможностей УНКП у больных ИБС и сердечной недостаточностью (19). Данное исследование, включавшее 1957 больных ИБС (из них 548 с СН) было закончено в 2001 году. Наиболее выраженный эффект был отмечен у больных с ИБС и без СН, у пациентов с ИБС и СН эффективность УНКП оказалась ниже (19).

Подводя итог можно сказать, что полученные данные о влиянии УНКП свидетельствуют об уменьшении числа приступов стенокардии на 25% и снижении потребности в нитратах (20), улучшении качества жизни больных (18; 21); увеличении переносимости физических нагрузок (15, 17) и времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм. при стресс-тестах (22); улучшении перфузии миокарда по данным сцинтиграфии миокарда (23, 24), увеличении уровня оксида азота в плазме крови (24), снижении уровня эндотелина (ЕТ-1).

Однако, несмотря на растущее число доказательств клинической эффективности УНКП у пациентов со стабильной стенокардией, механизмы антиангинального и антиишемического действия не до конца ясны. Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы антиангинального и антиишемического эффектов УНКП.

Гемодинамические эффекты.

В основе гемодинамического влияния УНКП лежит повышение перфузионного давления в коронарных артериях в диастолу и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы левого желудочка. Это обеспечивается повышением диастолического давления в аорте в результате ретроградного артериального кровотока, вызываемого быстрым нагнетанием воздуха в три группы пневматических манжет, обвернутых вокруг нижних конечностей пациента. Мгновенное выпускание воздуха из манжет в начале систолы левого желудочка приводит к быстрому снижению периферического сосудистого сопротивления, что существенно разгружает левый желудочек (25). В отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации, УНКП также усиливает венозный возврат крови, в дальнейшем способствуя увеличению сердечного выброса (26). Эти гемодинамические эффекты приводят к увеличению кровотока во множественных сосудистых ложах, включая и коронарные артерии (25, 27). Кроме того, терапия УНКП может привести и, к так называемому, «тренирующему эффекту» в результате снижения периферического сосудистого сопротивления, аналогичному физическим упражнениям (28).

Оценка «острых» гемодинамических эффектов может проводиться с помощью пальцевой плетизмографии: определяется соотношение максимального диастолического давления к систолическому. Отношение пика диастолической амплитуды к пику систолической называется коэффициентом эффективности УНКП и обозначается D/S. Давление в манжетах 260-280 mmHg позволяет достигать соотношения пиков S и D более 1, что считается отражением эффективности УНКП. Проведение допплерэхокардиографического исследования во время сеанса УНКП выявило оптимальное увеличение как систолического антеградного, так и диастолического ретроградного аортального кровотока при достижении отношения D/S от 1,5 до 2 (29). Однако значительное количество пациентов испытывали клиническое улучшение и без достижения эффективного соотношения пиков S и D (2, 30,31).

Повышенное напряжение сдвига, считается главным стимулом для стимуляции роста коллатералей, т.к во-первых происходит открытие ранее сформированных (предсуществующих) коллатералей. Кроме того, повышенное напряжение сдвига ассоциируется с формированием новых больших коллатеральных артерий (артериогенез) (32) и капиллярных кровеносных сосудов (ангиогенез). Повышенное напряжение сдвига ведет к стимуляции продукции сосудистым эндотелием факторов роста, таких как, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (33, 34), провоцируя почкование эндотелиальных клеток, способствуя формированию коллатерального коронарного русла (35). Исследования Barsnes и соавт. показали значительное увеличение уровня VEGF у пяти пациентов с рефрактерной стенокардий, у которых был хороший клинический эффект УНКП, а у четырех пациентов, не отметивших эффекта от УНКП уровень VEGF не изменялся (36). Кроме того, у 11 пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП отмечалось увеличение уровней фактора роста фибробластов, VEGF, фактора роста гепатоцитов (HGF) (37).

Влияние на эндотелиальную сосудистую функцию.

Нарушения функции эндотелия в последние годы рассматривают как одну из ключевых причин развития сердечнососудистых заболеваний, прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений. В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся: простациклин I2, монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции – эндотелин, тромбоксан А2, простагландин F2α, эндопероксиды. NO является основным вазодилататором, препятствующем тоническому сокращению сосудов. Кроме сосудорасширяющего, оксид азота, также, оказывает антитромбоцитарное, антитромботическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие. Эндотелиальная дисфункция сопровождается ухудшением биоаккумуляции оксида азота и повышенным образованием мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Таким образом, эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением способности расслабляться и обеспечивать увеличение кровотока в ответ на фармакологические и физиологические стимулы в результате дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Улучшение эндотелиальной сосудистой функции является важным механизмом действия УНКП (38). В отсутствии значимого стенозирования сосудов увеличение кровотока, вызванное УНКП, вызывает повышенное напряжение сдвига (39, 40). Повышенное напряжение сдвига является стимулом для выделения оксида азота и расширения сосудов. Длительное воздействие низкого напряжения сдвига стимулирует выработку эндотелием эндотелина-1, а длительное воздействие повышенного напряжения сдвига уменьшает его. После окончания курса УНКП у пациентов обнаружено значительное повышение уровня оксида азота плазмы (24). В исследованиях Barsness и соавторов выявлено увеличение уровня оксида азота плазмы крови у пациентов с ИБС после проведения УНКП. Исходные значения оксида азота в группе больных ИБС были гораздо меньше, чем у здоровых людей. К концу лечения средний уровень оксида азота плазмы у пациентов поднялся до уровня контрольной группы. Также отмечалось уменьшение уровня эндотелина-1. Изменения уровней оксида азота плазмы и эндотелина-1 были пропорциональны продолжительности лечения, и сохранялись в течение месяца после окончания лечения. (32).

Влияние на функцию сердца.

Третья гипотеза основывается на вопросе – является ли клинический эффект УНКП следствием улучшения кровотока в коронарных артериях или самостоятельным улучшением функции сердца (41). В исследованиях получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УНКП на систолическую и диастолическую функции левого желудочка.Первоначальные исследования эффективности УНКП исключали пациентов с дисфункцией левого желудочка, так как, считалось, что увеличение венозного возврата может привести к развитию отека легких у таких пациентов. Однако после появления обзора данных Международного реестра пациентов УНКП, взгляд на этот вопрос был пересмотрен. В реестре была показана безопасность метода у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Кроме того, 129 пациентов со стенокардией и сердечной недостаточностью (фракция выброса до лечения менее 35%) получили такой же эффект от УНКП, как и пациенты с нормальной функцией левого желудочка (переход в другой ФК класс стенокардии, улучшение качества жизни) (42).

Положительное воздействие УНКП на функцию левого желудочка обнаружено в неконтролируемом исследовании, в котором выявлено значительное снижение уровней предсердного и мозгового натрийуретического пептида (ANP и BNP) у 11 пациентов со стабильной стенокардией в результате лечения УНКП. Снижение уровня BNP было обнаружено у пациентов с рефрактерной стабильной стенокардией и нормальной фракцией выброса левого желудочка после курса УНКП (15). Терапия УНКП улучшала параметры диастолической функции левого желудочка. Эффект УНКП на систолическую функцию левого желудочка исследовался на восьми пациентах со снижением фракции выброса левого желудочка (в среднем 25 %) (43). После лечения УНКП у пациентов наблюдалось значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (до 29 %). Таким образом, данные полученные в исследованиях, свидетельствуют о положительном влиянии УНКП как на диастоличекую, так и на систолическую функцию левого желудочка. Кроме того, первона-

чальные данные указывают на то, что УНКП представляет собой безопасный и эффективный метод лечения стабильных пациентов со сниженной сократимостью. Однако, необходимо провести еще ряд исследований для того, чтобы доказать безопасность метода у данной категории пациентов.

Заключение

Усиленная наружная контрпульсация является перспективным методом лечения пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью, способствующем уменьшению ее симптомов и улучшению качества жизни. Данный метод может быть выбран для пациентов с тяжелым стенозирующим атеросклерозом, при невозможности выполнить эндоваскулярные, либо шунтирующие операции, при неэффективной фармакологической коррекции.

Список литературы

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г Факторы влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005, т.4, №1, с.4-9.
2. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
3. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ИБС // Терапевтический архив.-2000.-№9.-с.5-9.
4. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: long-term clinical follow-up of the Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) study. Sirnes P.A., Golf S., Myreng Y., et al. J Am Coll Cardiol 1998;32:305—10.
5. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators; J Am Med Assoc 1997; 277:715-721.
6. H.S. Soroff, W.C. Birtwel, H.S. Levine HS et al. Effect of counterpulsation upon myocardial oxygen consumption and heart work. Surg Forum Am Coll of Surg. 1962;13:174.

A. Kantrowitz, A. Kantrowitz. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of arterial pressure pulse. Surgery. 1953; 34:678-687.

7. J.J. Osborn, M. Russi, A. Salel et al. Circulatory assistance by external pulsed pressures. Am J Med Electronics. 1964;III:87-90.
8. L.S. Cohen, C.B. Multins, J.H. Mitchell. Sequenced external counterpulsation and inraaortic balloon pumping in cardiogenic schock. Am J Cardiol. 1973; 38:635-666.
9. J.S. Banas, A. Brilla, H.S. Soroff. Evaluation of external counterpulsation for treatment severe angina pectoris. Circulation Suppl. II, 1972, 46, 74.
10. W.E Lawson, J.C Hui, Z.C. Zheng et al. Tree-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. Am J Cardiol 1995, 75: 840-841.
11. W.E Lawson, J.C Hui, P.F.Cohn. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. Clin Cardiol. 2000, 23:254-258.
12. W.E Lawson, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZC, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H. Cohn PF: Efficacy of enhanced ternal counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Curtliol 1992:70(9):859-862.
13. Banas JS. Brilla A. Levine HJ: Evaluation of external counterpulsation for the treatment of angina pectoris . (abstr.) Am J Cardiol 1973:31:118.
14. H. Urano, H. Ikeda, T. Ueno. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. J Am College of Cardiology 2001, 37: p 93-99.
15. D. Masuda, R. Nohara, T. Hirai et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. European Heart Jour. 2001, 22: p 1451-1458.
16. R.R. Arora, T.M. Chou, D. Jain D et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999 Jun;33(7):1833-40.
17. R.R. Arora, T.M. Chou, B. Fleishman et al. Effects of Enhance External Counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 Months after treatment: a substudy of the

Multicenter study of Enhanced external counterpulsation. Journal of Investigative medicine, 2002, Vol 50, №1, p 25-32.
18. W.E. Lawson, E.D. Kennard, R. Holubkov et al. Benefit and Safety of Enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure. Cardiology 2001, 96:78-84.
19. Lawson WE, Hui JCK, Lang G: Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. Cardiology 2000;94:31–35.
20. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson WE, Hui JCK, Jandorf L, Zheng ZS, Cohn PF, Soroff H: Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. Psychosomatics 1995;77:494–497.
21. Lawson WE, Hui JCK: Enhanced external counterpulsation for chronic myocardial ischemia. J Crit Illness 2000;15(11):629–636.
22. Stys TP, Lawson WE, Hui JCK, Fleishman B, Manzo K, Strobeck JE,Tartaglia J, Ramasamy S, Suwita R, Zheng ZS, Liang H, Werner D: Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 2002;89:822–824.
23. Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-Guang C, Kanda H, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S: Improvement of regional myocardialand coronary blood flow reserve in a patient treated with enhanced externalcounterpulsation: Evaluation by nitrogen-13 ammonia PET -. Jpn Circ J 1999;63:407–411.
24. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. Circulation 2002; 106: 1237-1242.
25. Barsness GW, Enhanced external counterpulsation in unrevascularis-able patients. Curr Interv Cardiol Rep 2001, 3: 37-43.
26. Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. J Am Coll Cardiol 1999;84:950-2.
27. W.E. Lawson, J.C. Hui, Z.S. Zheng et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? Cardiology 1996 Jul-Aug;87(4):271-275.
28. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. Clin Cardiol 1998;21:649-S3.
29. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation? Data from the International EECP Patient Registry (IEPR). Clin Cardiol 2001;24:453-8.
30. Lakshmi MV, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, Michaels AD. Relation of the pattern of diastolic augmentation during a course of enhanced external counterpulsation (EECP) to clinical benefit (from the International EECP Patient Registry (IEPR)). Am J Cardiol 2002;89:1303-5.
31. Van Royen N, Piek JJ, Buschman I, et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. Cardiovasc Res 2001;49:543-53.
32. Gan L, Miocic M, Doroudi R, Selin-Sjogren L, Jern S. Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure. Biochem Biophys Res Commun 2000;272:490-6.
33. Resnick N, Collins T, Atkinson W, Bonthron DT Dewey CF Jr., Gimbrone MA. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting shear-stress-responsive element. Proc Nati Acad Sci USA 1993;90:4591-5.
34. Jacobey JA. Tailor WJ, Smith GP. Gorlin R, Harken DE, A new therapeutic approach to acute coronary occlusion. Am J Cardiol 1963;11 (2):21 S-227.
35. Barsness GW. Enhanced external counterpulsation in unrevascular-iz-able patients. Curr Interv Cardiol Rep 2001,3:37-43.
36. Masuda D, Nohara K, Kataoka K, Hosokawa R, Kanbara N, Fujita M. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina (abstr). Circulation 2001;104: II445.
37. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A: Enhanced external counterpulsationimproves endothelial function

in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:1761–1768.
38. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic ballon counterpulsation in critically ill patients. J Am Coll Cardiol 1993,21:359-68.
39. Kern MJ, Aguirre FV, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intraaortic ballon pumping in patients after coronary angioplasty. Circulation 1993;87:500-11.
40. A.M. Feldman. External enhanced counterpulsation: Mechanism of Action. Clin Cardiol, 2002, Suppl. II, Vol 25:11-15.
41. Soran O, Kennard ED, Holubkov R, Strobeck J, Feldman AM. Sue month outcome of patients with left ventricular dysfunction treated with enhanced external counterpulsation for chronic angina. Eur Heart J 2000;21 Suppl:598.
42. Gorsan J III, Crawford L, Soran O, et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2000,35 SupplA.

Влияние комбинации ускоренного способа тромболитической терапии и наружной контрпульсации на клиническое течение острого инфаркта миокарда: пилотное исследование

Рябов В.В., Марков В.А., Васильев А.Г., Карпов Р.С.

ГУ НИИ КАРДИОЛОГИИ ТНЦ СО РАМН, ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ, ТОМСК, РОССИЯ

Резюме

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – неинвазивный метод поддержки кровообращения, который вызывает повышение диастолического давления в корне аорты и снижение постнагрузки в результате функционирования пневматических манжет, наложенных на нижние конечности пациентов. В манжеты согласно фазам сердечного цикла нагнетается воздух (диастола) для достижения давления в манжетах 280-300 мм рт. ст., который затем стравливается (систола). В США эффективность этого метода лечения показана при стабильной стенокардии (1,2) и подтверждена в крупномасштабном клиническом исследовании (3). В то же время исторически этот метод поддержки кровообращения разрабатывался и применялся при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и кардиогенном шоке (4, 5).

Цель исследования: изучить безопасность и эффективность ускоренного способа тромболитической терапии и наружной контрпульсации на клиническое течение ОИМ с подъемом сегмента ST.

Методы: критериями включения были: первичный ОИМ с подъемом сегмента ST, отсутствие противопоказаний к тромболитической терапии, поступление в отделение в первые 12 ч от начала симптомов болезни, возраст до 70 лет, отсутствие противопоказаний к УНКП (3); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Больные получили 30-минутный сеанс УНКП одновременно с ускоренным методом тромболитической терапии – стрептокиназа 750 000 ЕД внутривенно в течение 10 минут.

Результаты. В исследование включено 12 больных с первичным ОИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст был 55,2±8,6 лет (47-61 лет). Среди больных 11 - мужчины (92%). У 8 (75%) больных был передний ОИМ. Не выявлено серьезных и несерьезных побочных эффектов обусловленных 30-минутным сеансом УНКП в сочетании с тромболизисом. Не зарегистрировано усугубления симптомов острой сердечной недостаточности, определенной согласно классификации T. Killip. У некоторых больных, развивалось чувство жара, мышечный тремор, подкожные гематомы, неприятные ощущения в нижних конечностях. Ни у одного больного во время УНКП не потребовалось реанимационных мероприятий. Восстановление кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) достигли у всех больных. Среднее время реперфузии ИСКА составило 26 ± 9 минут (15 - 45 минут) после начала реперфузионной терапии.

Заключение: УНКП безопасная и эффективная терапия при ОИМ с подъемом сегмента ST. УНКП в сочетании с ускоренным способом тромболитической терапии, видимо, позволит ускорить достижение реканализации ИСКА и увеличить ее частоту развития.

Ключевые слова:

инфаркт с подъемом сегмента ST, фибринолитическая терапия, реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии, усиленная наружная контрпульсация, побочные эффекты фибринолитической терапии.

Введение

Установлено, что наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения ОИМ с подъемом сегмента ST в первые часы заболевания является реперфузионная терапия (6, 7, 8, 9). Тромболитическая терапия – растворение тромба с целью восстановления антеградного

кровотока по-прежнему является наиболее распространенным методом лечения. Вместе с тем, у части больных (10-30%) она является неэффективной, а время восстановления кровотока после ее начала соответствует 1-1,5 ч (6, 8, 10, 11). В то же время понятно, что время реперфузии инфаркт-зависимой коронарной артерии определяет размер инфаркта миокарда, а он свою очередь напрямую связан с ранней и поздней летальностью. В этой связи актуальна проблема разработки способов лечения инфаркта миокарда, обеспечивающих максимально раннее восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии.

Критерии включения пациентов: наличие синдрома STEMI, возраст до 70 лет, отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической реперфузионной терапии, срок поступления пациентов в первые 12 часов от возникновения заболевания, отсутствие противопоказаний для проведения процедуры УНКП, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов: мерцательная аритмия, постоянная форма, клапанные пороки сердца, тяжелая сопутствующая патология с предполагаемой продолжительностью жизни менее 3 лет, отказ пациента от проведения необходимых исследований.

Противопоказания для проведения процедуры УНКП: фибрилляция предсердий, эктопическая активность, влияющая на триггер УНКП, наличие имплантируемого электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора, тромбофлебит (флеботромбоз) вен нижних конечностей, проведение инвазивного вмешательства на бедренной артерии, менее, чем за две недели до рандомизации пациента в данное исследование, беременность, острая аортальная недостаточность (подозрение на расслаивающую аневризму аорты), патология клапанного аппарата, анамнез тромбоэмболии легочной артерии, облитерирующее заболевание сосудов нижних конечностей стадия II Б-IV стадии.

Противопоказания для проведения тромболитической терапии (абсолютные и относительные): острое внутреннее кровотечение, заболевания желудочно-кишечного тракта с угрозой кровотечений: язвенная болезнь в стадии обострения, язвенный колит, полипоз желудка и кишечника, геморрой в стадии обострения; черепно-мозговая травма (в течение последних двух месяцев); предшествовавший геморрагический инсульт; внутричерепные и спинномозговые образования, артериовенозные аневризмы, операции в течении последних двух месяцев; необъяснимая головная боль или нарушение зрения на протяжении последних шести недель; травмы и хирургические вмешательства на протяжении последних двух месяцев, которые могут привести к внутреннему кровотечению; неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 200/120 мм. рт. ст.), которую не удается устранить введением гипотензивных средств; известные нарушения свёртывающей системы крови (геморрагический диатез, включая тромбоцитопению, менее 100 000 в 1 мл.); острые воспалительные заболевания органов брюшной полости; активный туберкулёз. бронхоэктатическая болезнь с деструктивным процессом; злокачественные новообразования; заболевания печени и почек с тяжелыми нарушениями их функций; приём непрямых антикоагулянтов с МНО более 2 на момент рандомизации; катетеризация неприжимаемого сосуда за последние 5 дней перед рандомизацией.

Методы исследования

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены этическим комитетом ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Все участники исследования подписали информированное согласие до включения в исследование.

Диагноз ОИМ с подъемом сегмента ST устанавливали на основе критериев описанных ACC/AHA (19): затяжной ангинозный приступ более 30 минут, элевация сегмента ST ≥ 1 мм в 2 последовательных и более стандартных отведениях ЭКГ или элевация сегмента ST > 2 мм в 2 последовательных и более грудных отведений ЭКГ или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса.

Больные получили 30-минутный сеанс УНКП (TS3 model, Vasomedical Inc., Westbury, NY) одновременно с ускоренным методом тромболитической терапии – стрептокиназа 750 000 ЕД внутривенно в течение 10 минут (Приоритетная справка № 2006 126 487/14).

Во время обследования определяли клинико-демографические параметры: индекс массы тела, стаж ИБС, факторы риска атеросклероза. Степень тяжести острой сердечной недостаточности оценивали по классификации T.Killip, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивали по классификации NYHA при выписке больного из стационара.

Размер инфаркта миокарда определяли методом подсчета индекса QRS в 12 стандартных отведениях ЭКГ по Selvester code в модификации Wagner G.S. et al. (1982).

Эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) оценивали в течение 90 минут от начала ее проведения. Косвенными признаками реперфузии ИСКА были:

1. Снижение элевации сегмента ST в информативных отведениях ЭКГ от исходного уровня в пределах 90 мин от начала ТЛТ.

- Отсутствие кровотока (TIMI 0) отражает стойкий подъем сегмента ST в течении 90 минут и отсутствие реперфузии.
- Удовлетворительная проходимость артерии (TIMI 2) наблюдается при снижении сегмента ST на 30% за 90 минут.
- Хорошая проходимость артерии (TIMI 3) наблюдается при снижении сегмента ST на 40 % за 90 минут.

2. Ослабление или прекращение болевого приступа.
3. Наличие реперфузионных аритмий.
4. Достижение пика активности КФК в плазме в пределах первых 16 ч от начала заболевания.

При этом факт реперфузии ИСКА устанавливали при наличии не менее 2 признаков, один из которых – снижение сегмента ST был обязательным (8,9,12).

Коронарная ангиография выполнена (Coroskop+, Siemens) на 15-20-й день ОИМ. Эхокардиографию выполняли на 15-20-й день ОИМ на ультразвуковой системе “VIVID 7” (GE Vingmed Ultrasound, Norway).

Все больные получали общепринятую медикаментозную терапию, включающую нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, тиенопиридины, антикоагулянты, статины, диуретики (при появлении признаков острой левожелудочковой недостаточности).

Конечными точками исследования были: частота реперфузии ИСКА, время достижения реперфузии после начала лечения, размер ИМ, смерть, неблагоприятные эффекты лечения, объемные параметры левого желудочка и его глобальная систолическая функция. В настоящей работе за нежелательные явления принимали – любые неблагоприятные явления возможно, вероятно или определенно связанные с изучаемым методом лечения. Нежелательные явления, которые соответствуют как минимум одному из нижеуказанных критериев: приводит к смерти; представляет угрозу для жизни; требует госпитализации в стационар или ее продления; приводит к постоянной или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; приводит к развитию аномалии/порока развития; приводит к стойкому нарушению или поражению функции/целостности организма расценивали как серьезное нежелательное явление.

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M±SD). Качественные данные представлены в виде частот встречаемости (n (%)).

Результаты

Исходные клинико-демографические параметры:

В исследование включено 12 больных с первичным синдромом STEMI. Средний возраст больных был 55,2±8,6 лет (47-61 лет). Среди больных 11 - мужчины (92%). У 8 (75%) больных был передний ОИМ (табл 1). У 6 (50) больных при поступлении был I ФК, а у остальных 6 больных II ФК острой сердечной недостаточности. Кровоток в ИСКА восстановлен в течение 90 минут после начала лечения у всех больных. Среднее время реперфузии было 26 ±9 мин (15 - 45 мин). Таким образом, необходимости в выполнении спасательной ангиопластики не было. Не наблюдали УНКП - индуцированных серьезных побочных эффектов, включая геморрагические осложнения, усугубление сердечной недостаточности. Гипотензия вследствие ускоренного введения стрептокиназы наблюдалась в 3 (25%) случаях. Для ее купирования применяли мезатон. У некоторых больных (табл.2) наблюдали чувство жара, мышечный тремор, подкожные гематомы, неприятные ощущения в нижних конечностях. Рецидивов инфаркта миокарда, эндокардитов, синдрома Дресслера, разрыва миокарда, застойной пневмонии, постинфарктных аритмий не зарегистрировано. Вместе с тем у одного больного развилась ранняя постинфарктная стенокардия.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры

Параметры	N=12
Возраст, годы	55,8±4,4
Мужчины, n (%)	11 (92)
Гипертензия, n (%)	12 (100)
Курение, n (%)	10 (83)
Дислипидемия, n (%)	10 (83)
Время поступления от начала симптомов болезни, ч	3,3±0,9
Передний инфаркт миокарда, n (%)	8 (75)
Острая сердечная недостатчоность, T.Killip I ФК, n (%) II ФК, n (%)	 6(50) 6(50)

У всех больных выполнена коронарная ангиография в среднем на 10-е сутки болезни. Результаты исследования подтвердили проходимость ИСКА у всех больных. Степень тяжести поражения коронарного русла представлена в табл. 2. Стентирование места сужения инфарктсвязанной коронарной артерии выполнено у 6 (50%) в то же самое время. Одному больному рекомендована операция аортокоронарного шунтирования из-за многосоудистого поражения коронарного русла, еще одному больному рекомендовано стентирование. Усугубления симптомов острой сердечной недостаточности после сеанса УНКП не наблюдали, более того, у одного больного с II ФК острой сердечной недостаточности после сеанса ее не наблюдали. У остальных больных со II ФК симптомы острой сердечной недостаточности купированы на 2-3-й день болезни. Только у 2 больных потребовалось назначение диуретиков, которые были отменены в конце госпитализации. У 10 больных назначены и АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы Са2+ каналов назначали в случае необходимости. У всех больных при выписке был I ФК хронической сердечной недостаточности. Как видно из таблицы 2, только у 3 (25%) больных наблюдалась систолическая дисфункция левого желудочка в момент выписки из стационара.

Дискуссия

Прототип этого метода лечения изучается с 1960 года, когда в эксперименте в систолу левого желудочка забиралась часть крови животного и возвращалась в диастолу для улучшения коронарной перфузии. Эти исследования явились основой для разработки 2 методов контрпульсации – инвазивной и неинвазивной, которая разработана позже в силу инвазивности первой, необходимости сложных устройств и высококвалифицированного персонала и риска серьезных побочных эффектов. В первых устройствах наружной контрпульсации использовался гидравлический метод (5). Первые исследования наружной контрпульсации при ОИМ и кардиогенном шоке выполнены в 1970-е годы (4,5). Однако эти исследования не являются общеизвестными и показали ограниченную эффективность технологии. Эти исследования были нерандомизированными, обсервационными вследствие несовершенства техники. В настоящий момент не достаточно данных по применению пневматических приборов наружной контрпульсации при ОИМ (14). Более того, ограничены данные по комбинированному использованию ТЛТ и наружной контрпульсации при ОИМ в качестве экстренной реперфузионной терапии.

Таблица 2. Результаты

Больные	Возраст, лет	Реперфузия ИСКА	Время реперфузии, мин	Гипотензия	НЯ	СНЯ	КДО, мл	КСО, мл	ФВ ЛЖ, %	Cor	Стентирование
1	63	Да	20	Да	Нет	Нет	166	94	52	3	2
2	56	Да	15	Нет	Нет	Нет	140	63	51	1	1
3	47	Да	30	Нет	Нет	Нет	134	69	49	2	1
4	56	Да	30	Нет	Нет	Нет	96	34	65	2	2
5	57	Да	45	Нет	Нет	Нет	74	44	61	2	1
6	55	Да	30	Нет	Да[1]	Нет	89	37	58	3	1
7	59	Да	30	Нет	Да[2]	Нет	142	85	40	3	1
8	60	Да	15	Нет	Да[3]	Нет	139	94	32	1	2
9	54	Да	20	Да	Да[4]	Нет	76	38	50	1	1
10	57	Да	30	Нет	Да[4]	Нет	123	51	55	2	2
11	58	Да	20	Нет	Нет	Нет	115	67	42	2	2
12	48	Да	25	Да	Нет	Нет	135	66	50	2	2

Примечания: 1 – чувство жара ; 2 – мышечный тремор ; 3 – подкожная гематома ; 4 – неприятные ощущения в нижних конечностях ; Cor – количество пораженных коронарных артерий

В настоящий момент реперфузионная терапия при синдроме STEMI является основным способом лечения, поскольку, несомненно, ее положительное влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз (15-19). Очевидно, что экстренная реперфузия миокарда способна предотвратить развитие необратимого ишемического повреждения миокарда и жизнеугрожаемой сердечной недостаточности, но только в случае достижения реперфузии миокарда в первые 3-6 часов от начала болезни. Таким образом, время восстановления кровотока в ИСКА с одной стороны определяю-

щий, с другой ограничивающий фактор эффективности всех реперфузионных методов лечения ОИМ. Между тем, последние данные свидетельствуют о том, что современные методики экстренной реперфузии миокарда (тромболизис, экстренная баллонная ангиопластика и стентирование) полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза, снижению смертности и улучшению функции миокарда у больных ОИМ. Вместе с тем, у части больных (10-30%) она является неэффективной, а время восстановления кровотока после ее начала соответствует 1-1,5 ч (6-8). Достаточно ранняя и полная реперфузия достигается менее, чем у 50% больных через 90 минут после начала лечения, но у 20-25% больных в течение 1 года после ТЛТ происходит реокклюзия. В этой связи актуальна проблема разработки способов лечения ОИМ, обеспечивающих максимально раннее и полное восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии. Поскольку очевидно, что главной целью оказания медицинской помощи больным с синдромом STEMI обеспечение, по крайней мере, в 75 % случаев реперфузионной терапии в первые 3 часа от начала симптомов болезни (15).

Данные национального регистра США по ОИМ показывают, что только у 4% больных, подвергшихся первичной ангиопластике при ОИМ, время дверь-баллон менее 90 минут. Именно поэтому важно разработать идеальный фармакологический “мост-режим” для быстрого достижения реперфузии миокарда без увеличения риска геморрагических осложнений, которые характерны для традиционных режимов тромболитической терапии (22). Одним из подходов достижения этой цели - способ ускоренной тромболитической терапии ОИМ с подъемом сегмента ST, когда тромболитическую терапию проводят болюсным внутривенным введением 750 000 ЕД стрептокиназы за 5-10 мин (8). Недостатком данного способа является высокая частота гипотонии при быстром введении тромболитика, позднее время реперфузии инфарктзависимой артерии, неэффективность терапии в 20-30% случаев. Одним из направлений в повышении эффективности и безопасности указанного способа тромболитической терапии - увеличения скорости доставки тромболитического агента к месту тромботической окклюзии коронарной артерии, снижения риска гипотонии во время и после проведения тромболитической терапии – является сочетание этого способа тромболизиса с наружной контрапульсацией.

Согласно нашим данным восстановление в ИСКА выявлено у всех больных. Среднее время реперфузии было 26 ± 9 мин. Не выявлено серьезных побочных эффектов. Мы не обнаружили усугубления симптомов сердечной недостаточности – возможного нежелательного явления в результате повышения преднагрузки. Острые гемодинамические эффекты усиленной наружной контрпульсации в виде увеличения коронарной перфузии и разгрузки левого желудочка перспективны у этой категории больных и могут обеспечить благоприятное воздействие на исходы ОИМ. Однако для того чтобы получить данные касающиеся эффективности этого метода лечения необходимо выполнение исследования с участием большего количества больных с синдромом STEMI.

Заключение: УНКП безопасная и эффективная терапия при ОИМ с подъемом сегмента ST. УНКП в сочетании с ускоренным способом тромболитической терапии, видимо, позволит ускорить достижение реканализации ИСКА и увеличить ее частоту развития.

Список литературы

1. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kaydan DS, Sasvary D, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70: 859–862.
2. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Diggs P, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. Am J Cardiol 1995; 75: 840–841.
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, MacKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1833–1840.
4. Parmley WW, Chatterjee K, Charuzi Y, Swan HJ: Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and diastolic augmentation (external counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1974; 33: 819–825.
5. Soroff HS, Birtwell WC, Giron F, Collins JA, Deterling RA: Support of systemic circulation and left ventricular assist by synchronous pulsation of extramural pressure. Surg Forum 1965; 16: 148–150.

6. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Киев: Феникс, 2001, 451 с.
7. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М., Медицина, 1981, 288 с.
8. Марков В.А., Вышлов Е.В., Панфилова Е.В. и др. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда. Кардиология, 2002, 9, С. 26-29.
9. Schroder R., Biamino G., von Leitner. et al. Intravenous Streptocinase – Infusion beim acuten Myocardinfarct. Dtsch Med Wschr 1981, 106: 294-297.
10. Richard A. Lange, L. David Hillis. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction. NEJM, 2002, N13, V.346:954-955.
11. Голиков А.П., Зверева Т.В. Ближайшие и отдалённые результаты тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда: необходимость дифференцированного лечения. Кардиология, 1992, 4, С. 5-7.
12. Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография посвященная 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН и 20-летию Филиала ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН “Тюменский кардиологический центр”. Под общей редакцией Р.С. Карпова.-Томск: SST, 2005.-715 с.
13. Kantrowitz A., Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of arterial pulse pressure. Sugery 1953; 34: 678-687.
14. Cohen J., Grossman W., Michaels A. Portable Enhanced External Counterpulsation for Acute Coronary Syndrome and Cardiogenic Shock: Pilot Study. Clin. Cardiol. 2007; 30, 223-228.
15. Jean-Pierre Bassand, Nicolas Danchin, Gerasimos Filippatos, Anselm Gitt, Christian Hamm, Sigmund Silber, Marco Tubaro, and Franz Weidinger: Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2005; 26, 2733–2741.
16. The GUSTO II Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1997; 336:1621–1628.
17. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. JAMA. 1997; 278:2093–2098.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomized trials. Lancet. 2003; 361:13–20.
19. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. Circulation 1996; 94:2341-50.

Новые методы реваскуляризации миокарда. Усиленная наружная контрпульсация.

Лядов К.В., Шаповаленко Е.В., Бедрицкий С.А., Уваров А.В.

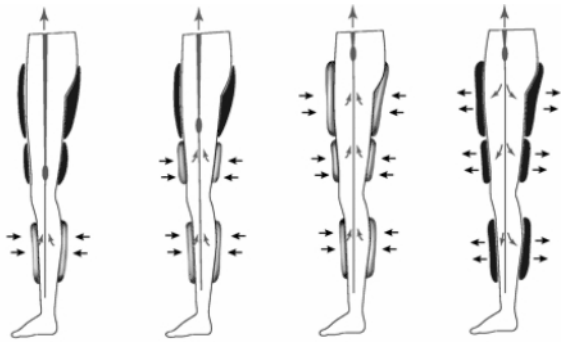
ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава», г. Москва

Введение

Проблема ишемической болезни сердца и ее лечения остается одной из важнейших в современной медицине развитых стран. К настоящему моменту предложено большое количество медикаментозных и хирургических методов лечения. Тем не менее, острота вопроса не снижается, к тому же остается проблема пациентов, у которых после применения всех доступных методов лечения сохраняются приступы ангинозных болей. Относительно недавно в клиническую практику внедрены новые методы реваскуляризации миокарда, способные помочь таким пациентам, и не только им. Они способны помочь людям, которым не может быть проведено стентирование или шунтирование коронарных артерий вследствие наличия сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет), особенностей поражения коронарных артерий (дистальные стенозы, микрососудистые поражения) или категорического отказа пациента от оперативного вмешательства. Одним из таких методов является усиленная наружная контрпульсация.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП, EECP – enhanced external counterpulsation) применяется нами уже в течение двух лет, поэтому появилась необходимость обобщить свои результаты, подвести некоторые итоги и сравнить их с данными, полученными отечественными и зарубежными учеными.

Процедура УНКП проводится следующим образом [1]: на ноги пациента накладываются пневматические манжеты на 3 уровнях (голень, бедро, ягодицы). Во время процедуры происходит компрессия и декомпрессия манжет, синхронизированная с сердечным ритмом. В момент диастолы в манжеты нагнетается воздух (с давлением 240-300 мм рт. ст.). В конце диастолы происходит быстрая декомпрессия манжет. При этом происходит повышение давления в аорте в диастолу (т.н. диастолическая аугментация), соответственно, увеличивается перфузионное давление в коронарных сосудах. Это приводит к увеличению коронарного кровотока как острого эффекта, а также происходит образование коллатеральных сосудов. В многочисленных исследованиях показано достоверное повышение факторов сосудистого роста при проведении контрпульсации. В последних работах показано и внесердечное действие метода, в частности подтверждено усиление почечного кровотока, кровотока в органах малого таза.



Стандартный курс УНКП включает в себя 35 процедур по 1 часу в течение 7 недель. Процедуры в большинстве случаев хорошо переносятся пациентами.

Материалы и методы

До и после курса лечения всем пациентам были проведены исследования:

- Проба с физической нагрузкой в варианте эргоспирометрии [2]. Исследование проводилось в первой половине дня после легкого завтрака на фоне базовой медикаментозной терапии. Для нагрузки применялся тредмил с использованием стандартного протокола Bruce. Критериями прекращена пробы служили: развитие депрессии сегмента ST ишемического типа до -0,15 мВ, жалобы пациента, выраженный подъем АД (>230/120), усталость, достижение максимальной ЧСС (220-возраст). Проводился анализ газообмена с определением

максимального потребления кислорода, кислородного пульса. Определялся уровень анаэробного порога по появлению избыточного выделения CO_2.

- Эхокардиография с доплеровским анализом. Проводилась двухмерная эхокардиография и эхокардиография в М-режиме в положении лежа на левом боку. Записывался доплеровский спектр потоков сердца с детальным анализом трансмитрального потока.
- Исследование вариабельности ритма сердца [3]. Исследование проводилось в первой половине дня, не ранее 2 часов после приема пищи, проведения лечебных процедур, в положении пациента лежа на спине после 20-минутного нахождения в положении лежа. Использовалась 5-минутная запись ЭКГ с последующим анализом во временной и частотной областях.
- Анализ показателей гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии. Анализ проводился в положении лежа на спине после 10-минутного нахождения в положении лежа. Измерительная манжета накладывалась на левое плечо, нижний край манжеты на уровне 3-4 сантиметра выше локтевого сгиба.
- Субъективные ощущение (по Сиэтлскому опроснику для больных стенокардией - Seattle angina questionnaire). Использовался опросник [4], состоящий из 19 вопросов. Результаты были сгруппированы в 5 групп признаков и выражались в пунктах от 0 до 100 (0 соответствует наихудшим, 100 – наилучшим показателям).

Для оценки результатов были выбраны следующие параметры:

Эргоспирометрия:

1. Максимальное потребление кислорода (МПК), мл/мин/кг.
2. Время нагрузки, с. Время от начала первой ступени нагрузки до остановки дорожки.
3. Потребление кислорода на 1 сокращение сердца (кислородный пульс - КП) на пике нагрузки, мл.
4. Уровень анаэробного порога (АП), мл/мин/кг.

Эхокардиография

1. Фракция выброса (ФВ), %
2. Конечно-диастолический размер (КДР), см
3. Конечно-систолический размер (КСР), см
4. Параметры диастолической функции левого желудочка:
    a. Максимальная скорость быстрого диастолического наполнения (пик Е), м/с.
    b. Максимальная скорость медленного диастолического наполнения (пик А), м/с.
    c. Соотношение пиков Е и А (Е/А).
    d. Время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), мс.
    e. Время замедления быстрого диастолического наполнения (DT), мс.

Вариабельность ритма сердца

1. Стандартное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), мс
2. Корень среднего квадрата разницы между соседними интервалами (RMSSD), мс
3. Мощность спектра и ее соотношение в различных частотных областях (VLF, LF, HF), $мс^2$.
4. Индекс напряжения
5. Средняя ЧСС, $с^{-1}$
6. Доля интервалов, отличающихся от соседнего более чем на 50 мс (pNN50), %.

Анализ показателей кровообращения:

1. Параметры АД:
    a. Систолическое АД, мм рт. ст.
    b. Диастолическое АД, мм рт. ст.
    c. Среднее АД, мм рт. ст.
    d. Пульсовое АД, мм рт. ст.
    e. Ударное АД, мм рт. ст.
2. Сердечный индекс, $л/м^2$.
3. Систолический индекс, $мл/м^2$
4. Общее периферическое сопротивление,
5. Удельное периферическое сопротивление.

Субъективные ощущения

1. Ограничение физической активности.
2. Стабильность стенокардии.

3. Частота стенокардии.
4. Удовлетворенность лечением.
5. Восприятие болезни.

Характеристика пациентов

Критериями включения в группу пациентов служили наличие ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Исключались пациенты, имевшие следующие факторы [1]:

- Декомпенсированная недостаточность кровообращения (класс IV NYHA).
- Нестабильная стенокардия, стенокардия покоя.
- Высокие показатели АД (>180/110).
- Недавно (до 1 года) перенесенные тромбозы, тромбофлебиты сосудов нижних конечностей.
- Выраженная недостаточность клапана аорты (II и выше степень).
- Значительные нарушения ритма, не позволяющие синхронизировать работу системы.

Курс УНКП был начат у 32 пациентов. Двое пациентов отказались от проведения процедуры в связи с неприятными субъективными ощущениями после 2 и 1 сеанса УНКП. Трое пациентов отказались от продолжения терапии по причинам, не связанным с лечением, после 1, 4 и 12 сеансов. Полный курс лечения прошли 27 пациентов. Все пациенты получали базисную медикаментозную антиангинальную терапию. В ряде случаев потребовалась коррекция проводимой терапии в связи с отчетливым снижением потребности в медикаментах.

Среди пациентов, прошедших полный курс УНКП, наблюдались следующие данные:

мужчин 22 (81%), женщин 5 (19%), средний возраст пациентов 57,2±8,4 лет, распределение по классам стенокардии (СНА) I – 3 (11%) пациента, II – 11 (41%) пациентов, III – 13 (48%) пациентов, распределение по классам сердечной недостаточности (NYHA) 0 – 2 (7%) пациента, I – 9 (33%) пациентов, II – 12 (44%) пациентов, III – 4 (15%) пациента, IV – 0 (0%).

Результаты

В приведенных ниже таблицах приведены обобщенные результаты проведенных пациентам исследований (среднее значение ± стандартное отклонение). Для оценки достоверности различий применялся парный t-тест. Красным цветом и * выделены показатели, имеющие статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными ($p<0,05$).

Таблица 1. Результаты эргоспирометрии.

Показатель	До	После
МПК, мл/мин/кг	23,27±6,20	26,02±8,80*
КП, мл	17,9±2,6	20,2±5,5
АП, мл/мин/кг	19,4±5,8	19,1±4,1
Время, с	445±133	556±171*
ЧСС макс, $с^{-1}$	120,7±22,1	126,8±20,7

Таблица 2. Вариабельность ритма сердца.

Показатель	До	После
SDNN, мс	24,50±9,26	44,25±13,96*
RMSSD, мс	11,00±3,37	31,75±9,11*
Индекс напряжения	129,84±49,67	46,34±25,23*
ЧСС, $с^{-1}$	66±8,7	60±9,1
pNN50, %	2,70±5,87	7,08±5,03
Мощность спектра, $мс^2$	1304±956	3412±2089*

VLF, мс^2	729±533	1867±1123*
LF, мс^2	443±452	1108±982
HF, мс^2	131±163	416±221
LH/HF	7,96±8,74	2,62±1,51

Таблица 3. Эхокардиогрфические показатели.

Показатель	До	После
ФВ, %	49,8±11,2	54,2±11,8
КДР, см	5,08±1,51	4,91±1,59
КСР, см	3,88±1,11	3,62±1,02
E, м/с	0,41±0,22	0,55±0,23*
A, м/с	0,67±0,35	0,63±0,28
E/A	0,61±0,16	0,87±0,23*
IVRT, мс	72,7±23,7	68,9±23,3
DT, мс	261,3±99,1	214,8±92,0*

Таблица 4. Показатели объемной компрессионной осциллометрии.

Показатель	До	После
АДсист., мм рт.ст.	130,25±21,28	125,38±14,01
АДдиаст., мм рт.ст.	76,38±10,53	69,63±11,15
АДсреднее, мм рт.ст.	90,00±12,34	83,63±9,78
АДпульс., мм рт.ст.	40,63±5,63	43,25±9,92
АДударное, мм рт.ст.	40,13±10,26	39,63±8,67
Сердечный индекс, л/м^2	2,72±0,33	2,94±0,69
Систолический индекс, мл/м^2	44,38±9,20	51,38±13,43
Периферическое сопротивление	1330±206	1186±282*
Удельное ПС	33,50±5,81	29,88±8,03*

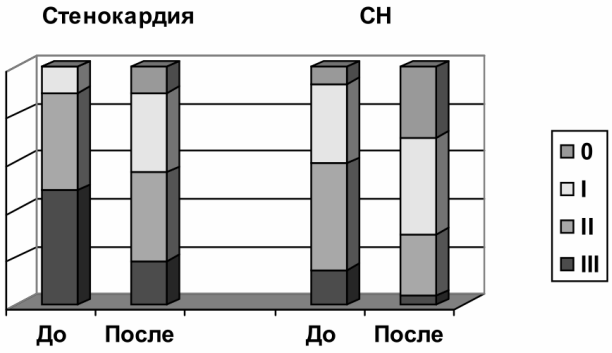
Таблица 5. Субъективная оценка.

Показатель	До	После
Ограничение активности	50,2±10,8	62,7±12,3*
Стабильность стенокардии	52,0±11,5	64,6±10,9*
Частота стенокардии	47,5±14,1	67,8±15,0*
Удовлетворенность лечением	62,7±17,4	82,2±16,5*
Восприятие болезни	59,8±15,2	61,3±17,7

Обсуждение результатов

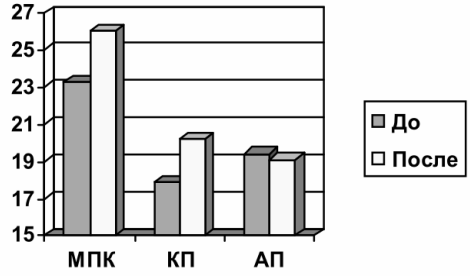
Распределение по классам стенокардии (СНА) после курса лечения 0 – 3 (11%) пациента, I – 9 (33%) пациента, II – 10 (37%) пациентов, III – 5 (19%) пациентов.

Распределение по классам сердечной недостаточности (NYHA) после курса УНКП оказалось следующим 0 – 8 (30%) пациентов, I – 11 (41%) пациентов, II – 7 (26%) пациентов, III – 1 (4%) пациент, IV – 0 (0%).



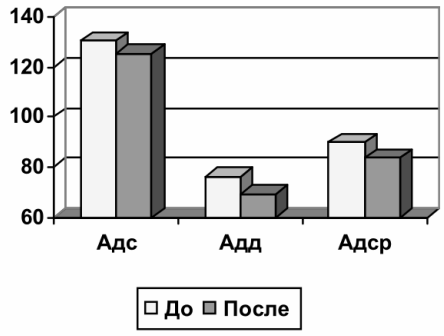
В результате проведенных исследований выявилось достоверное положительное воздействие на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы. В первую очередь обращает на себя внимание достоверное увеличение максимального потребления кислорода – суммарного показатели производительности сер-

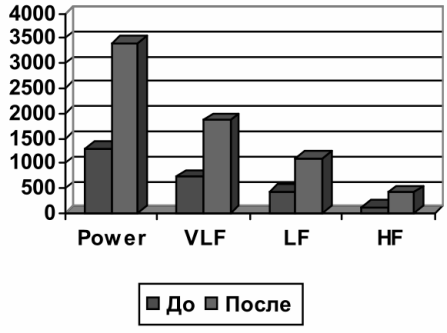
дечно-сосудистой системы – на 11,8%. Также достоверно увеличилось время нагрузки на 24,9%. Наблюдалось увеличение показатель кислородного пульса (потребления кислорода на одно сокращение сердца – характеристика ударного объема сердца) на максимальной нагрузке (на 12,8%), хотя увеличение и не было статистически значимым. В то же время прирост максимальной ЧСС оказался незначительным (+5,1 %), а уровень анаэробного порога оказался даже ниже исходного (-1,5%, статистически недостоверно).



По данным эхокардиографического исследования произошло улучшение показателей, характеризующих как систолическую, так и диастолическую функции левого желудочка. Так, отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка (+8,8%), уменьшение конечно-диастолического (-3,3%) и конечно-систолического (-6,7%) размеров. Произошло увеличение пиковой скорости быстрого диастолического наполнения (+34,1%), некоторое уменьшение пиковой скорости медленного диастолического наполнения (-6,0%), увеличения соотношение пиков быстрого и медленного диастолического наполнения (+42,6%), уменьшение времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (-5,2%) и времени замедления быстрого диастолического наполнения (-17,8%). Статистически значимые различия получены для E/A и DT.

Показатели гемодинамики указывают на снижение артериального давления (-3,7%, -8,8% и -7,1% для систолического, диастолического и среднего давления соответственно). При этом наблюдалось увеличение показателей, характеризующих работу сердца (+8,1%, +15,8% и +6,4% для сердечного индекса, систолического индекса и пульсового давления соответственно). Тем не менее, несмотря на отчетливую положительную тенденцию, результаты не достигли уровня статистически значимых. Возможно, дальнейшие исследования с вовлечением большего числа пациентов позволят достоверно подтвердить полученные данные. Статистически значимые изменения параметров гемодинамики наблюдались в отношении уровня общего периферического сопротивления и удельного периферического сопротивления (-10,8% и -10,8%).

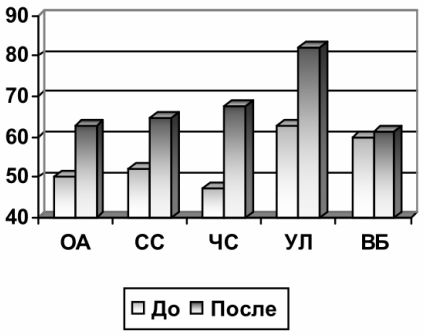




Существенные изменения в процессе УНКП претерпели показатели, характеризующие работу регуляторных механизмов – показатели вариабельности ритма сердца. Достоверно увеличились SDNN, RMSSD, общая мощность спектра и мощность спектра очень низких частот (на 81%, 189%, 162% и 156%). Достоверное снижение показал индекс напряжения (на 64%). В отношении остальных показателей наблюдается отчетливая тенденция, характеризующая увеличение активности регулирующих систем и сдвиг вегетативного баланса в сторону повышения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, однако не достигающая статистически значимого уровня.

По результатам анализа субъективных ощущений отмечено улучшение всех групп признаков (увеличение показателя характеризует уменьшение субъективного ощущения болезни): ограничение физической активности (+24,9%), стабильность стенокардии (+24,2%), частота стенокардии (+47,2%), удовлетворенность лечением (+31,1%), восприятие болезни (+2,5%). Кроме последнего показателя, изменения достигли статистически значимых различий).

Выводы



Таким образом, положительное влияние курса УНКП не вызывает сомнений и достоверно подтверждается результатами исследований. Усиленная наружная контрпульсация повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, улучшает показатели систолической и диастолической функции сердца, что соотносится с данными, полученными отечественными [4, 5] и зарубежными учеными [7-10] . Положительная тенденция также наблюдается в изменении показателей гемодинамики, особенно в отношении влияния на артериальное давление и сосудистое сопротивление, возможно, эффект связан с улучшением функции эндотелия [11].

Особо стоит обратить внимание на влияние УНКП на вегетативную регуляцию сердца. Известно, что сниженная вариабельность ритма сердца является предиктором внезапной сердечной смерти [12]. Есть основания предполагать, что улучшение показателей состояние вегетативной регуляции под воздействием усиленной наружной контрпульсации способно снизить риск возникновения фатальных аритмий.

И, конечно же, одним из наиболее важных результатов является улучшение субъективного состояния пациентов, повышение качества их жизни, уменьшение ограничений физической активности, снижение потребности в медикаментах.

Наш опыт подтверждает позитивное влияние усиленной наружной контрпульсации на функцию сердца у пациентов со стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, отмечено улучшение показателей деятельности других систем. Это позволяет рекомендовать метод к более широкому применению в клинической практике. При этом необходимо детальное изучение всех возможных механизмов влияния УНКП на различные органы и системы и поиск новых областей применения метода.

Список литературы

1. Current Use of Enhanced External Counterpulsation and Patient Selection. Lawson WE. Clinical Cardiology. 2002 Dec;25(12 Suppl 2):II16-21.
2. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 167. pp. 211-277, (2003)
3. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology (Circulation. 1996;93:1043-1065.)
4. Development and evaluation of the Seattle angina questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. John A. Spertus, MD, MPH, Jennifer A. Winder, BS, Timothy A. Dewhurst, MD, FACC t Richard A. Deyo, MD, MPH, Janice Prodzinski, BA, Mary McDonell, MS, Stephan D. Fihn, MD, MPH, Seattle, Washington. J Am Coli Cardiol 1995;25:333-41
5. Первый опыт применения в России лечебного метода усиленной наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца. Габрусенко С.А. и др. Усиленная наружная контрпульсация, сборник статей, том 2, Алимпекс, 2005.
6. Наружная контрпульсация – неинвазивный подход к лечению больных с хронической ишемической болезнью сердца. Усиленная наружная контрпульсация, сборник статей, том 2, Алимпекс, 2005.
7. Effects of enhanced counterpulsation on vascular cell release of coagulation factors. Arora R, Chen HJ, Rabbani L. Heart Lung. 2005 Jul-Aug;34(4):252-6.
8. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Angina Pectoris. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H, Cohn PF. The American Journal of Cardiology. 1992 Oct 1;70(9):859-862.
9. Improved Exercise Tolerance Following Enhanced External Counterpulsation: Cardiac or Peripheral Effect? Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Burger L, Jiang L, Lillis O, Oster Z, Soroff H, Cohn PF. Cardiology. 1996 Jul-Aug;87(4):271-275.

10. Enhanced External Counterpulsation Improves Exercise Tolerance, Reduces Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Improves Left Ventricular Diastolic Filling in Patients with Coronary Artery Disease. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. Journal of the American College of Cardiology. 2001 Jan;37(1):93-99.
11. Enhanced External Counterpulsation Improves Endothelial Function in Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Journal of the American College of Cardiology. 2003 May 21;41(10):1761-1768.
12. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L. Med Sci Monit. 2004 Jul;10(7):CR307-15. Epub 2004 Jun 29.

Двухлетние исходы пациентов с умеренной рефрактерной стенокардией после применения усиленной наружной контрпульсации

William E. Lawson, John C.K.Hui, Elizabeth D.Kennard*, Sheryl F.Kelsey*, Andrew D. Michaels, Ozlem Soran,

Подразделение сердечно-сосудистых заболеваний, САНИ Стони Брук, Стони Брук, Нью-Йорк; * магистратура подразделения общественного здоровья и кардиологии, университет Питсбурга, Питсбург, Пенсильвания; Подразделение кардиологии, UCSF, Сан-Франциско, Калифорния, США. Данные для Международного реестра пациентов УНКП [IEPR] собраны в университете Питсбурга, магистратуре подразделения общественного здоровья, Питсбург, Пенсильвания, США

Резюме

Исходные данные: В Международном реестре пациентов УНКП [IEPR] приблизительно у 85% пациентов имеется стенокардия III-IV класса по классификации Канадского Общества сердечно-сосудистых заболеваний (CCS), кроме того, они не подходят для дальнейшего лечения посредством инвазивной коронарной реваскуляризации.

Гипотеза: Целью данного исследования было определить, является ли клинически важным установление следующего факта: можно ли добиться наблюдаемого длительного уменьшения случаев тяжелой инвалидизирующей стенокардии с помощью усиленной наружной контрпульсации для тех, кто страдает стенокардией II ФК по классификации Канадского Общества Сердечно-Сосудистых заболеваний(CCS)., и не имеет альтернативы реваскуляризации.

Методы: Это исследование оценило немедленную реакцию, длительность и клинические результаты через 2 года после УНКП у 112 пациентов II ФК (CCS), стенокардии и 1,346 пациентов со стенокардией III-IV ФК. Были использованы данные Международного реестра пациентов УНКП.

Результаты: Лечение УНКП значительно, по крайней мере, на 1 ФК, снизило тяжесть, частоту приступов стенокардии, применение нитроглицерина, а также улучшило качество жизни в обеих группах. К 2-му году наблюдения у 74% пациентов II ФК и 70% пациентов III-IV ФК класса не было ни одного из основных неблагоприятных сердечнососудистых осложнений (MACE). У них наблюдалось устойчивое улучшение в ФК стенокардии.

Заключение: Эффективность УНКП, как неинвазивного средства, наряду с низкими начальными и последующими расходами, делает данный метод привлекательным для применения при лечении пациентов с умеренной рефрактерной стенокардией, а также пациентов, страдающих тяжелой стенокардией, в настоящий момент.

Ключевые слова: неинвазивный, двухгодичный эффект, усиленная наружная контрпульсация, стенокардия.

Введение

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – неинвазивный способ лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Аппарат УНКП состоит из 3 (трех) парных пневматических манжет, накладываемых на нижние конечности. Манжеты последовательно наполняются воздухом в начале диастолы, а во время систолы воздух выпускается, создавая систолическую разгрузку и диастолическую аугментацию, а также увеличивая венозный возврат крови.[1] Показано, что усиленная наружная контрпульсация эффективна при лечении инвалидизирующей стенокардии у пациентов, не поддающихся медикаментозному или хирургическому лечению, последовательно сокращая приступы стенокардии приблизительно у 75% больных.[2-4] В Международном реестре пациентов УНКП [IEPR] приблизительно у 85% пациентов стенокардия III-IV ФК (CCS), инвазивная коронарная реваскуляризация им противопоказана. Как отмечено в рекомендациях по устойчивой

стенокардии Американского колледжа кардиологии/ Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), лечение направлено на полное или практически полное избавление от стенокардических болей в груди и возвращение к обычному образу жизни.[6] Клинически важно установить, распространяется ли наблюдаемое сокращение тяжелой инвалидизирующей стенокардии после курса УНКП на пациентов со II ФК стенокардии, которым также противопоказана реваскуляризация.

Пациентам, которым частично противопоказана реваскуляризация, подходит альтернативное лечение УНКП, если наблюдается продолжительное благоприятное воздействие. Это лечение улучшает нейрогуморальную и эндоваскулярную дисфункцию[7], которая приводит к сосудистым болезням. Наблюдается повышенный интерес к использованию УНКП среди пациентов, страдающих диагностированной ишемической болезнью сердца в качестве альтернативы традиционной реваскуляризации. Кроме того, данный метод играет важную роль при вторичной и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.[7]

В настоящее время лечение УНКП в основном недоступно пациентам с рефрактерной и тяжелой инвалидизирующей стенокардией отчасти потому, что Центры координации программ «Медикэр» и «Медикэйд» возмещают лечение только пациентам со стенокардией III и IV ФК по классификации CCS. Настоящее исследование было проведено для того, чтобы оценить потенциальную пользу от использования УНКП при лечении пациентов с менее серьезной стенокардией (II ФК CCS). Немедленный ответ на лечение у пациентов со стенокардией II ФК, проходящих курс УНКП, продолжительность сохранения ответа, клинические исходы спустя 2 года были оценены и сопоставлены с показаниями пациентов, которые обычно лечатся с помощью УНКП, а именно, с тяжелой инвалидизирующей стенокардией.

Методы

Данные о пациентах, прошедших курс УНКП терапии в различных центрах, начиная с единичных кардиологических практик и заканчивая учебными медицинскими центрами, были собраны в Международный реестр пациентов УНКП [IEPR] в университете Питсбурга, о чем говорилось ранее.[8,9] Вкратце, реестр начат в январе 1998 года, в него вошли 5000 пациентов из более, чем 100 центров со всего мира. У всех пациентов была стенокардия, им провели 1- часовое и более лечение УНКП, и они дали свое согласие на последующее наблюдение врача. В самом начале были собраны данные о демографических показателях, истории болезни, статусе ишемической болезни, качестве жизни и медикаментозном лечении. Обычно УНКП курс составлял 1-2 часа в день 5 дней в неделю, курс длился 4-7 дней; общее количество часов составляло 35. Этот стандартный курс лечения не был включен в реестр МРП УНКП и мог быть изменен в соответствии с течением болезни и реакцией пациента на терапию. Пациентов включили в исследование независимо от того, закончили они запланированный курс лечения или нет.

Последующее наблюдение врача включало в себя оценку статуса симптомов, использования медикаментов, побочных клинических осложнений, дополнительных вмешательств и качества жизни. Основными неблагоприятными сердечными осложнениями (MACE) определены как все причины смертности, нефатальный инфаркт миокарда и реваскуляризация с применением ангиопластики или шунтирования. Последующее наблюдение врача проводилось во время визитов и интервью по телефону через 6 месяцев, 1, 2, 3 года после последнего применения УНКП.

Статистический анализ

Дискретные переменные были проанализированы посредством критериев хи-квадрата, а постоянные – критерием суммы рангов Вилкоксона. Значимость была определена на уровне $p< 0.05$. Анализ таблицы продолжительности жизни Каплана-Майера был использован для определения уровня основных неблагоприятных сердечных осложнений (MACE) до 790 дней включительно после начала УНКП терапии.

Результаты

Была когорта больных из 30 центров 1458 пациентов с данными 2-летнего наблюдения. У 112 пациентов (8%) был II ФК, а 1346 (92%) – III и IV ФК. Среднее количество часов УНКП при II0 ФК составило 34,5±7,9 часов и 33,6±9,9 часов при III –IV ФК. В группе больных со стенокардией II ФК 10% пациентов не смогли пройти больше 30 часов УНКП терапии (5% по личным при-

чинам, 5% по клиническим причинам). В группе больных со стенокардией III и IV ФК 16% пациентов не смогли завершить курс УНКП терапии (7% по личным причинам, 9% по клиническим причинам).

Обе группы больных II и III-IV ФК были составлены из пациентов группы высокого риска, которым было отказано в проведении реваскуляризации. Степень дисфункции левого желудочка колебалась от умеренной до средней (у 13±9% пациентов II ФК и 14±20% пациентов III/IV ФК фракция выброса составляла <35%), также среди них был распространен диабет и многососудистое поражение (таблица I). Выявлены различия в клинико-демографических показателях между пациентами группы II ФК и III-IV ФК. В группе II ФК было значимо больше мужчин и меньше пациентов с гипертонией, сердечной недостаточностью, анамнезом курения. Медикаментозное лечение было почти одинаковым за исключением низкого использования ингибиторов ангиотензин-I-превращающего фермента (иАПФ) и нитратов длительного действия (таблица II), а также использования сублингвально нитроглицерина (таблица III) в группе II ФК. Медикаментозная терапия, за исключением использования сублингвального нитроглицерина, сильно не изменилась во время курса УНКП.

Таблица I Клинико-демографические больных в зависимости от ФК стенокардии

	CCS класс II	CCS класс III/IV
Количество пациентов	112	1,346
Возраст,г ± SD	66±12	66±11
Мужской пол (%)[a]	85	74
Систолическое НВР (%)[a]	62	72
Гиперлипидемия (%)	82	83
Диабет (%)	38	43
Курение в прошлом или в настоящее время (%)[a]	64	73
Длительность ИБС (годы) ± SD	10±8	12±8
Предыдущий ИМ (%)	68	72
Многососудистое поражение (%)	72	79
Сердечная недостаточность (%)[b]	22	34
Фракция выброса ЛЖ (%) ± SD	49±13	46±14
Предыдущая реваскуляризация (%)	84	90
Некардиальное сосудистое заболевание (%)	24	32
Семейный анамнез ИБС (%)	77	80
Невозможность выполнить реваскуляризацию	76	87

[a] p<0,05
[b] p<0,01
Сокращения: SD = допустимое отклонение, CCS = Канадское Общество сердечно-сосудистых заболеваний, НВР = домашнее артериальное давление, ИБС = ишемическая болезнь сердца, ИМ = инфаркт миокарда, ЛЖ = левый желудочек.

Таблица 2 Медикаментозное лечение (процент пациентов) в начале и после лечения УНКП

	Исходно		После УНКП	
медикаментозное лечение	II ФК	III/IV ФК	II ФК	III/IV ФК
бета-блокаторы	77	77	75	78
блокаторы кальциевых каналов	44	48	40	47
ингибиторы АПФ [a,c]	30	44	31	44
ARB	12	10	10	9
Нитраты пролонгированные	64	83	60	81
Гиполипидемическая терапия	77	77	80	78
Аспирин	78	78	83	80

[a] p<0,01; [b] p<0,001 сравнения групп исходно; [c] p<0,01; [d] p<0,001 сравнения групп после УНКП

Значимого изменения медикаментозного лечения после окончания курса УНКП в группах II и III – IV ФК отмечено не было.
Сокращения: CCS = Канадское Общество сердечно-сосудистых заболеваний, Ca = кальций, ACE = ангиотензин-I-превращающий фермент, ARB = блокатор ангиотензин-рецептора.

Таблица 3. Использование сублингвального нитроглицерина (SL) (процент пациентов, использующих нитроглицерин после недельного курса) и частота использования SL нитроглицерина (число раз/недель)

	Начало	Сразу после УНКП	2 года после УНКП
Процент пациентов			
CCS ФК II (%)	61	23	43
CCS ФК III и IV (%)	79	41	50
Значение p	<0,001	<0,001	NS
Частота использования			
CCS II ФК	4,1±8,2	1,1±3,0	1,9±4,4
CCS III и IV ФК	8,4±12,5	2,4±6,2	3,4±9,0

Процент пациентов и частота использования SL нитроглицерина значимо отличалась между группами (p<0,001) во все моменты времени, также использование SL нитроглицерина значимо снизилось в обеих группах после лечения (p<0,001). Этот эффект сохранялся для больных обеих групп стенокардии спустя 2 года после лечения (p<0,001).
Сокращения те же, что и в Таблице 2.

Применение УНКП значительно снизило частоту приступов стенокардии (Таблица IV), процент пациентов, регулярно принимающих сублинвальный нитроглицерин (Таблица III), а также улучшило качество жизни (Таблица V) в обеих группах сразу же после лечения. Эти эффекты сохранялись и оставались выше основной линии в течение 2 лет после лечения. Несмотря на количественно похожие результаты, частота приступов стенокардии и использование SL нитроглицерина оставалось значительно выше у пациентов III-IV ФК CCS во все моменты времени (Таблицы III, IV). Уменьшение ФК CCS стенокардии после УНКП и через 2 года было значимым для обеих групп (p<0,001). ФК стенокардии снизился, по крайней мере на 1 по классификации CCS у 61% пациентов II ФК сразу же после терапии по сравнению с 78% пациентов III-IV классов CCS (p<0,001). Различие между пациентами, у которых не наблюдались основные неблагоприятные сердечные осложнения (MACE) или которые повторили курс УНКП оставалось значимым через 2 года: у 70% из них со стенокардией II ФК наблюдалось устойчивое снижение ФК стенокардии, по крайней мере, на 1 пункт по сравнению с 81% пациентов III-IV ФК (p<0,001). На рисунке 1 отображено распределение ФК CCS в начале, сразу после УНКП терапии и через 2 года.

Основные неблагоприятные сердечные осложнения не были типичными во время терапии (2,7% в группе II ФК и 2,1% в группе III-IV ФК) и сильно не отличались в двух группах. Через 2 года MACE появились у 26% пациентов II ФК и у 30% пациентов III-IV ФК (p=NS, Таблица VI). На рисунке 2 изображена диаграмма коэффициента выживаемости без основных сердечных осложнений Каплана-Майера до 790 дней после первого дня УНКП терапии у пациентов II ФК CCS в противопоставление пациентам III-IV ФК. В этой группе высокого риска осложнений у 74% пациентов II ФК и у 70% III-IV ФК точки MACE (смерть, инфаркт миокарда [MI], реваскуляризация, p=NS) не наблюдались, у них сохранялось длительное улучшение ФК стенокардии относительно исходного значения.

Таблица 4 Частота приступов стенокардии за неделю (число эпизодов за неделю)

	Линия отсчета	Сразу же после УНКП	Через два года после УНКП
CCS II ФК	6,7±10,2	1,7±4,9	2,4±4,2
CCS III-IV ФК	12,2±13,8	3,1±7,0	4,1±8,7

Частота приступов стенокардии была значимо выше среди пациентов CCS III-IV ФК во все моменты времени (p<0,001), она снизилась в обеих группах после лечения (p<0,001). Этот эффект сохранился через 2 года после лечения (p<0,001).
Сокращения те же, что и в Таблице 2

Таблица 5. Процент пациентов, у которых наблюдалось улучшение качества жизни в зависимости от времени и ФК стенокардии.

	Сразу же после УНКП		Через два года после УНКП	
	CCS II	CCS III-IV	CCS II	CCS III-IV
Здоровье (%)	58	52	38	48
Качество жизни(%)	60	52	44	51
Удовлетворение (%)	56	57	39	53

Было отмечено значимое улучшение по сравнению с исходными значениями всех аспектов качества жизни, которые сохранились через 2 года после лечения ($p<0,001$).
Сокращения те же, что и в Таблице 2

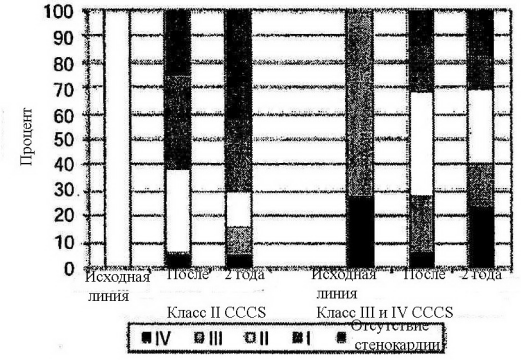


Рис.1 Распределение ФК стенокардии по классификации Канадского Общества сердечно-сосудистых заболеваний (CCS) исходно, после применения усиленной наружной контрпульсации и через 2 года у пациентов со стенокардией II и III-IV ФК, включая пациентов с основными неблагоприятными сердечными осложнениями (смерть, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование).

Таблица 6. Основные неблагоприятные сердечные осложнения в зависимости от времени и ФК стенокардии.

	Сразу же после УНКП		Через два года после УНКП	
	CCS II	CCS III-IV	CCS II	CCS III-IV
Смерть (%)	0	0,4	4,6	10,8
MI (%)	0	0,7	6,5	8,8
CABG (%)	0	0,3	9,6	5,2
PCI (%)	2,7	0,8	12,9	12,6
MACE (%)	2,7	2,1	25,7	30,1

Индивидуальные осложнения не взаимоисключающие. Между группами II ФК и III-IV ФК не были отмечено различий через 2 года.
Сокращения: CABG= аортокоронарное обходное шунтирование, PCI= чрескожное коронарное воздействие, MACE= основные неблагоприятные сердечные осложнения. Другие сокращения такие же, как в таблице I и II.

Обсуждение

Так как между группами II и III-IV ФК не было отмечено особые различий в отношении индивидуальных конечных точек, также комбинированный показатель MACE в группе III-IV ФК не был значимо выше. Это согласуется с малым количеством различий между двумя группами в начале, что могло бы прогнозировать больший риск MACE в группе III-IV ФК CCS. ФК стенокардии по классификации CCS является относительно второстепенным показателем прогнозирования отсутствия осложнений в сравнении со степенью и тяжестью ИБС и дисфункции левого желудочка. Несмотря на это, ФК стенокардии по классификации CCS, как было показано, линейно связан с увеличивающимся количеством чрескожных вмешательств (PCI) и аортокоронарного шунтирования (CABG) наряду с инфарктом миокарда с летальным исходом и без него.[10-12]

У реваскуляризации существуют очевидные преимущества в определенных подгруппах пациентов, страдающих ИБС (например, поражение ствола левой коронарной артерии, поражение

3 сосудов вместе с нарушенной функцией левого желудочка). Однако, возможно, основной целью прохождения пациентами реваскуляризации было облегчение стенокардии и улучшение качества жизни. Благополучное устойчивое облегчение симптомов стенокардии при помощи реваскуляризации посредством ангиопластики и шунтирования ограничено благоприятным исходом процедур, полноценностью реваскуляризации и осложнениями, которые включают в себя смерть. Примерно у 20% пациентов качество жизни в целом не меняется после шунтирования и приблизительно у 25% пациентов стенокардия возникает повторно через год после операции. Предикторами возвратной стенокардии являются предыдущая ангиопластика, сердечная недостаточность, временя после операции. Предикторами ограничения физической активности после реваскуляризации являются возраст старше 75 лет, женский пол, диабет, поражение периферических сосудов, сердечная недостаточность и стенокардия. Предикторами низкого качества жизни являются женский пол, диабет, поражение периферических сосудов и низкая фракция выброса ЛЖ. Сильным независимым предиктором улучшения качества жизни после ангиопластики являются исходная частота приступов стенокардии и физическая активность. Степень улучшения симптомов после инвазивной реваскуляризации тесно связана с ФК стенокардии до реваскуляризации. [13-15]

Усиленная наружная контрпульсация вызвала значительное и продолжительное (2 года) улучшение в тяжести и частоте приступов стенокардии, использовании нитроглицерина и качества жизни в обеих группах II и III-IV ФК стенокардии. Как было отмечено относительно инвазивной реваскуляризации, выраженное улучшение через 2 года после УНКП было отмечено у пациентов, имеющих более тяжелую стенокардию в начале лечения (CCS III-IV ФК). Наблюдался низкий уровень выбывших из исследования и низкий коэффициент осложнений после лечения в обеих группах, что может быть противопоставлено перипроцедурной заболеваемости и смертности, связанных с традиционной ревускаляризацией.

Целью лечения стенокардии является сокращение приступов стенокардии. Предварительный анализ эффективности затрат по способу Маркова установил, что УНКП обеспечивает благоприятный коэффициент эффективности затрат выше чем только медикаментозное лечения, дополнительное использование УНКП приблизительно составляет 3,126$ на год жизни. Однако самая большая эффективность у пациентов с тяжелой инвалидизирующей стенокардией, у пациентов с менее тяжелой стенокардией те же самые возможности (35 часов УНКП) вызывает значительные, но меньшее отношение затраты/эффективность.

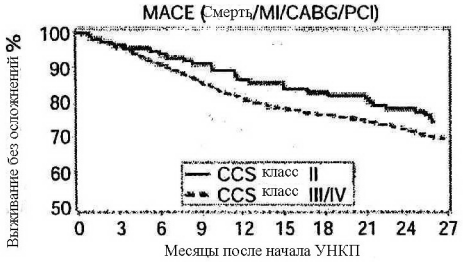


Рис.2 Диаграмма коэффициента выживаемости без основных сердечных осложнений Каплана-Майера; II ФК в сравнении с III-IV ФК. Аббревиатуры такие же, как и на рисунке 1.

Заключение

УНКП вызывает длительно сохраняющееся уменьшение тяжести и частоты приступов стенокардии и улучшает качество жизни у пациентов со стенокардией II ФК по классификации CCS, а также с рефрактерной стенокардией, и которые не подходят для реваскуляризации. Польза и длительность эффекта сопоставима с результатами пациентов с тяжелой инвалидизирующей стенокардией (CCS III-IV ФК). Эффективность УНКП в качестве неинвазивного средства, наряду с низким расходами в начале лечения и последующими регулярными расходами, делает данный метод привлекательным как для пациентов с умеренно тяжелой рефрактерной стенокардией, так и пациентам, страдающим тяжелой инвалидизирующей стенокардией, проходящих лечение в настоящий момент.

Список литературы

1. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W: Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002; 106:1237-1242
2. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Dervan JP, Burger L, Jianag L_5 Soroff HS, Cohn PF;

Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:840-841

3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fieischman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW: The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am *Coll Cardiol 1999*;33:1833-1840
4. Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, Bansness G, Kelsey SF: Predictors of angina patients one year after completing enhanced external counterpulsation: Initial responders to treatment versus nonresponders. *Cardiology* 2005; 103:201-206
5. Lawson WE, Hui JCK, Bareness G, Kennard ED, Kelsey SE, for the IEPR Investigators: Effectiveness of enhanced external counterpuIsation in patients with left main disease and angina. *Clin Cardiol* 2005;27:459-463
6. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania P, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. Available at http://www.acc.org/ clinical/guidelines/stable/stable.pdf
7. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A: Enhanced external coun-terpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardlol* 2003;41:1761-1768 Barsness G,Feldman A, Holmes D Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard
ED: The International EECP Patient Registry (IEPR): Design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001 ;24:435-142
8. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED: Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patients Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004;93:461-464
9. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA: Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: Three- year follow-up in the R1TA-2 trial. Randomized Intervention Treatment of Angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:907-914
10. Maor Y, Cohen Y, Olmer 1, Mozes B: Factors associated with health indicators in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 1999; 116: 1570-1574
11. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC: Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary interven tion. *Circulation* 2004;! 10:3789-3794
12. Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagnnathan V, Elangovan S: Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: An angiographic correlation. *Coron ArteryDis* 2004;15:111-114
13. Campeau L: The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002; 18:371-379
14. Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, Feder G, Walker N, Crook AM, Magee P, Timmis A: Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol* 2004;20:305-309

Усиленная наружная контрпульсация увеличивает продолжительность нагрузки и пиковое потребления кислорода у пожилых больных с сердечной недостаточностью: анализ подисследования исследования PEECH

Charles W. Abbottsmith, MD; Eugene S. Chung, MD; Thomas Varrichione, MBA, RRT; Pual-Andre de Lame, MD; Marc A. Silver, MD; Gary S.Francis, MD; Arthur M. Feldman, MD, PhD.

Резюме

Исследование PEECH (проспективная оценка усиленной наружной контрпульсации при сердечной недостаточности) показало, что терапия усиленной наружной контрпульсацией (УНКП) увеличила продолжительность физических нагрузок и улучшила функциональный статус и качество жизни без влияния на максимальную потребность кислорода. Авторы представляют сведения о подгруппе пожилых пациентов (65 лет и старше), участвующих в исследовании PEECH. Первичными конечными точками были 2: процент больных с 60-секундным увеличением продолжительности физической нагрузки и процент субъектов с увеличением потребления максимального количества кислорода на 1.25 мл/кг/мин. К концу 6-го месяца наблюдения число респондеров на физическую нагрузку было значительно выше в группе УНКП в сравнении с контрольной группой (p=.017). Далее, в противовес всему исследованию PEECH, группа УНКП продемонстрировала значительно более высокий уровень респондеров в потреблении максимального количества кислорода (P=.017). Авторы заключают, что подгруппа пожилых больных исследования PEECH выявлено положительное влияние УНКП на пациентов с хронической, стабильной, умеренной и среднетяжелой сердечной недостаточность. (CHF. 2006; 12:307-311).

Введение

Последние исследования показывают, что количество пациентов старше 65 лет постоянно растет и, оказалось, что существует связь между старением и частотой появления сердечной недостаточности (СН)[1]. К тому же, Национальный Реестр Острой Декомпенсированной Сердечной Недостаточности (ADHERE)[2] показал, что в государственных клинических центрах, пациенты с СН значительно старше пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Следовательно, справедливо оценить СН на подгруппе пожилых пациентов.

Недавно были представлены результаты исследования[3] Перспективная Оценка Усиленной Наружной Контрпульсации при Сердечной Недостаточности (PEECH). Комбинация протокол-обусловленной фармакологической терапии (ФТ) и усиленной наружной внешней контрпульсации (УНКП) увеличила продолжительность выполнения нагрузки и улучшила функциональный статус по сравнению с одной ФТ у пациентов с клинически стабильной СН; однако, УНКП не увеличила максимального потребления кислорода. Средний возраст пациентов, включенных в PEECH исследование, был 63 года. Поэтому, мы оценили, можно ли наблюдать результаты УНКП всей популяции PEECH, также и у 65-летних и старше пациентов. Этому анализу способствовало и то, что пациенты, участвующие в исследовании PEECH, были проспективно рандомизированы в рамках определенных групп, основанных на этиологии, возрасте, поле и медикаментозной терапии (использование ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента [иАПФ] или блокаторов рецепторов ангиотензина II (бАII) и β-блокаторов). Данный анализ показал влияние УНКП терапии на две копримарные нагрузочные конечные точки у предполагаемого пожилого поколения.

Методы

Дизайн и основные причины исследования PEECH опубликованы[4] ранее. Подходящие пациенты включены в исследование в 1 британском центре и 28 американских центрах. Критерями включения были: симптомы II или III ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации

сердца, вследствии ишемической или неишемической (идиопатической) кардиомиопатии, фракция выброса левого желудочка ≤35%, и подмандатный протокол ФТ, состоящий из иАПФ или БА II и β-блокаторов, за исключением случаев их непереносимости. По решению исследователей использовали дигоксин, мочегонные средства и другие препараты для лечения ХСН. Пациенты должны были быть в состоянии выполнить, по меньшей мере, 3 минуты стандартного теста на беговой дорожке (модифицированный протокол Нотона) и критерием прекращения которого не должна быть стенокардия или перемежающая хромота. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 на лечение УНКП в дополнении к ФТ или только ФТ. Пациентам группы УНКП назначено 35 1-часовых сеансов в течение 7-8 недель, согласно протоколу применяемое давление в манжетах достигало 300 мм рт. ст. в течение 5 мин после начала сеанса. За пациентами обеих групп наблюдали на первой недели, третьем и шестом месяцах после лечения. Подгруппы, определенные протоколом исследования, включали в себя возраст, пол, этиологию и ФК по NYHA ХСН в начале исследования.

Двумя первичными конечными точками были процент больных с по крайней мере 60-секундное увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой через 6 мес по сравнению с исходом и процент больных с по крайней мере увеличением на 1.25 мл/кг/мин потребления максимального количества кислорода (Vo_2) через 6 месяцев в сравнении с исходом. Максимальное количество Vo_2, было определено, как потребление кислорода, наблюдаемое во время физической нагрузки на максимуме стандартного тредмил теста. Вторичные конечные точки включали в себя изменение продолжительности нагрузки, максимальное количество Vo_2, ФК по NYHA, качество жизни, а также клинические сердечно-сосудистые исходы (смерть, острый инфаркт миокарда, усиление сердечной недостаточности, которое требует вмешательства или госпитализации) во время лечения и последующего шестимесячного периода наблюдений. Порядок и последовательность курса лечения были неизвестны в лаборатории функциональных методов обследования, которая, предоставляла результаты данных теста с физической нагрузкой. Исследователи были информированы о том необходимости повторных тестов, для получения полноценных данных. Оценка ФК NYHA выполнена исследователями вслепую в каждом участвующем центре. Качество жизни оценивали Миннесотским опросником качества жизни больных с ХСН (MLHFQ). И наконец, независимый комитет клинических конечных точек классифицировал неблагоприятные случаи.

Статистические методы, применяемые для анализа этой подгруппы, были такими же, как и те, которые применяли повсеместно в исследовании, единственным добавлением было выполнение сравнения между подгруппами. Первичный анализ был intent –to-treat с последующим обсервационным наблюдением, и затем результаты были верифицированы при вторичном анализе обсервационных данных. Первичные параметры проанализированы с помощью логистической регрессии с главным эффектом - вид лечения. Исходные значения параметров и их размеров представлены как ковариаты. Другие переменные анализировались с помощью Кохран-Мантел-Хэнзель теста. Непрерывные переменные были проанализированы с помощью дисперсионного анализа, с лечением, как основного действия и с исследователем, как коэффициентом объединения. Исследование не соответствовало проспективному ни для одной из подгрупп, хотя это и было запланировано.

Исследование было одобрено Международным Советом Обзора каждого участвующего центра, и было проведено согласно Хельсинской Декларации. После письменного разрешения все пациенты стали членами исследования.

Таблица 1. Характеристика обследованной популяции и подгруппы пациентов в возрасте 65 лет и старше в начале исследования

	Подгруппа (N=85)		РЕЕСН (общий)	
	УНКП	ФТ	УНКП	ФТ
Количество пациентов	41	44	93	94
Мужчины, кол-во (%)	35 (85.4)	35 (79.6)	72 (77.4)	71 (75.5)
Белый человек, кол-во (%)	36 (87.8)	40 (90.9)	76 (81.7)	75 (79.8)

Возраст, среднее значение (SD), лет	71.5 (5.2)	72.0 (5.3)	62.4 (11.7)	63.0 (10.4)
Ишемическая этиология, кол-во (%)	35 (85.4)	36 (81.8)	64 (68.8)	66 (71.2)
NYHA, кол-во (%)				
ФК II	27 (65.9)	24 (54.6)	60 (64.5)	62 (66.0)
ФК III	14 (34.2)	20 (45.5)	33 (35.5)	32 (34.0)
LVEF, среднее значение (SD),%	26.1 (6.3)	26.8 (6.3)	25.9 (6.1)	26.7 (6.5)
Пациенты, выполнившие протокол нагрузки, кол-во,(%)	37 (90.2)	44 (100)	80 (86.0)	84 (89.4)
Продолжительность нагрузки, s (SE)	567.3 (39.0)	529.0 (33.6)	610.6 (27.8)	570.9 (26.1)
Максимальное количество (VO_2), мл/кг/мин (SE)	13.6 (0.5)	13.8 (0.5)	14.7 (0.4)	14.1 (0.4)

Сравнения между группами представлены дисперсионным анализом постоянных переменных или точным критерием Фишера для качественных переменных. Не выявлено значимых различий между группами. Процентное содержание относительно по отношению к подгруппе популяции. PEECH - проспективная оценка усиленной наружной контрпульсации при лечении сердечной недостаточности; EECP, усиленная наружная контрпульсация; PT, протокол фармакологической терапии; NYHA, Нью-йоркская Ассоциация сердца; LVEF, фракция выброса левого желудочка; и VO_2, объем кислорода.

Результаты
Исследование популяции.

Исследование популяции PEECH описано ранее. Исходные характеристики обследованной популяции и подгруппы пациентов 65 лет и старше представлены в таблице. Между группами не выявлено различий в исходных характеристиках. Характеристики подгруппы больных 65 лет и старше подобны общей популяции, за исключением большего возраста (72 против 63 лет) и более высокой частоты ишемической этиологии (83% против 69%) ХСН. Использование определенных протоколом сердечнососудистых препаратов было высоким (иАПФ или БАII - 92.9%; β-блокаторы - 81.2%), что согласуется в целом с исследованием PEECH (иАПФ или БАII - 95.5%; β-блокаторы - 85.4%), не выявлено различий в терапии групп по применению иАПФ или БАII (данные файла, Международная корпорация Анабэйз (Anabase)). Средняя ежедневная доза иАПФ была 10 мг (эквивалент эналаприл), а БАII – 50 мг (эквивалент лозартан) и у вошедшей в исследование популяции и подгрупп. β-блокаторы – использовали в сравнительно низкой дозе для 65 летних и более старых, чем для вошедшей в исследование популяции (средняя ежедневная доза, 25 мг против 50 мг [эквивалент карведилол], соответственно).

Продолжительность нагрузки. Влияние УНКП на продолжительность нагрузки было оценено сначала определением количества больных – "респондеров" с 60 –секундным или более увеличением продолжительности нагрузки по отношению к исходу. Кроме того, сравнили изменение в продолжительности нагрузки относительно исхода при последующем наблюдении. Процент больных респондеров среди больных 65 лет и старше оказался значительно выше в группе УНКП по сравнению с группой ФТ во время последующего наблюдения через 6 месяцев (P=.008) (рис.1). В группе УНКП изменения в продолжительности нагрузки оказались выше по сравнению с ФТ за весь последующий период. Межгрупповые изменения усиливались со временем, так как продол-

жительность нагрузок возрастала во всех временных моментах в группе УНКП, в то время как она постепенно снижалась в контрольной группе (Рис.2).

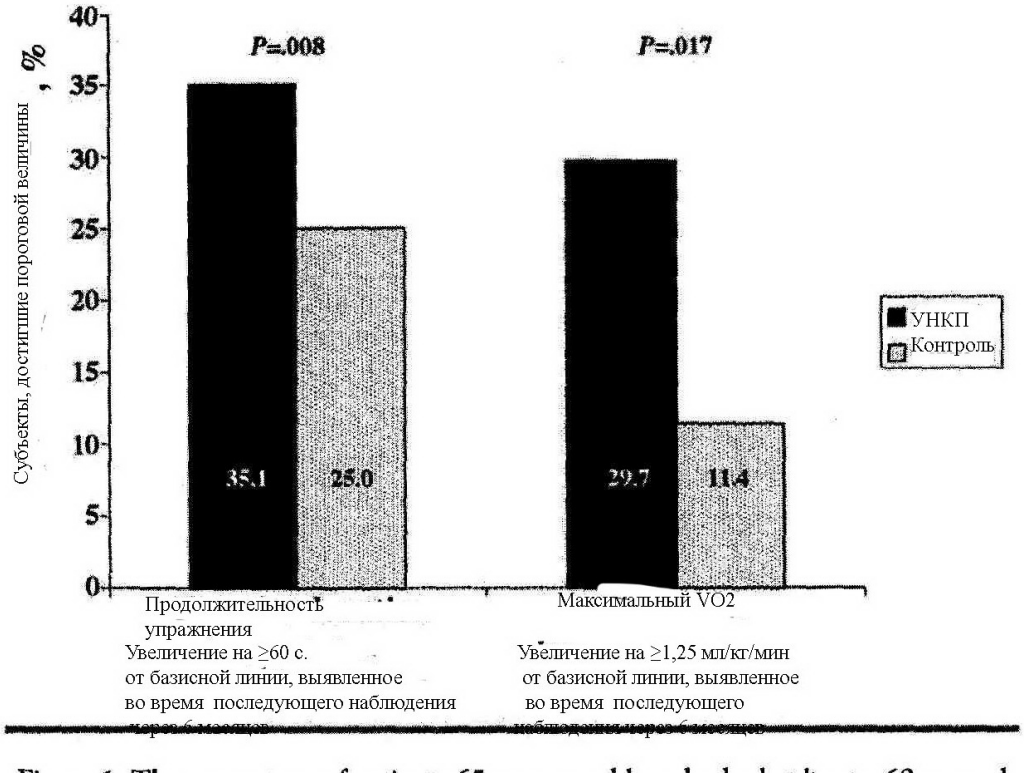


Рис 1. Процент пациентов 65 лет и старше, у которых увеличилось продолжительность нагрузок, по крайней мере, на 60 секунд, и процент пациентов, которые увеличили на 1.25 мл/кг/мин потребление O2 за 6 месяцев наблюдения, проводимого после курса лечения (первичные конечные точки). УНКП - усиленная наружная контрпульсация; контрольный, подмандатный протокол фармакологической терапии; и VO_2, потребляемый объем кислорода.

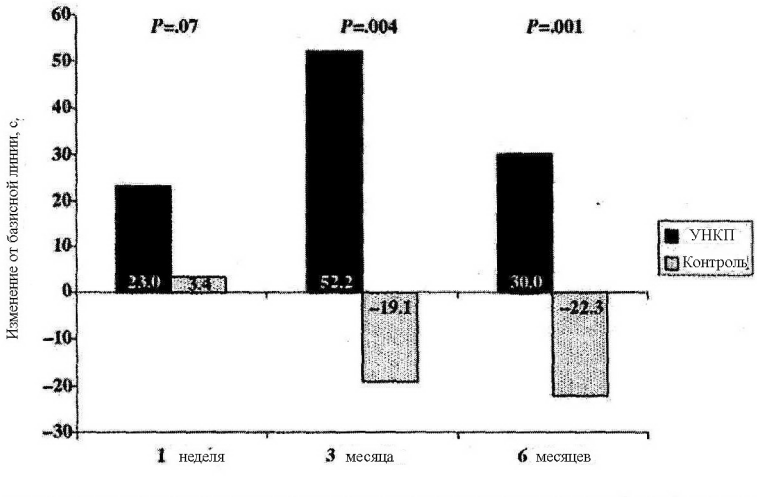


Рис 2. Среднее изменение продолжительности нагрузки у пациентов 65 лет и старше на 1-й неделе, 3-м месяце и 6-м месяце после окончания лечения в сравнении с исходом. EECP - усиленная наружная контрпульсация; контрольный, подмандатный протокол фармакологической терапии

Максимальное количество VO_2.

В отличие от всей популяции исследования PEECH, среди пожилых больных, рандомизированных в группу УНКП, было больше респондеров при 6-месячном наблюдении (p=.017) (рис.1). У пожилых больных, прошедших курс лечения УНКП, изменения на 3-м и 6-м месяцах в

сравнении с исходными параметрами были значимыми в сравнении с теми, кто прошел курс только ФТ (p=.086, p=.020 и p<.001 на 1–й неделе, 3-м и 6-м месяцах, соответственно) (Рис.3).

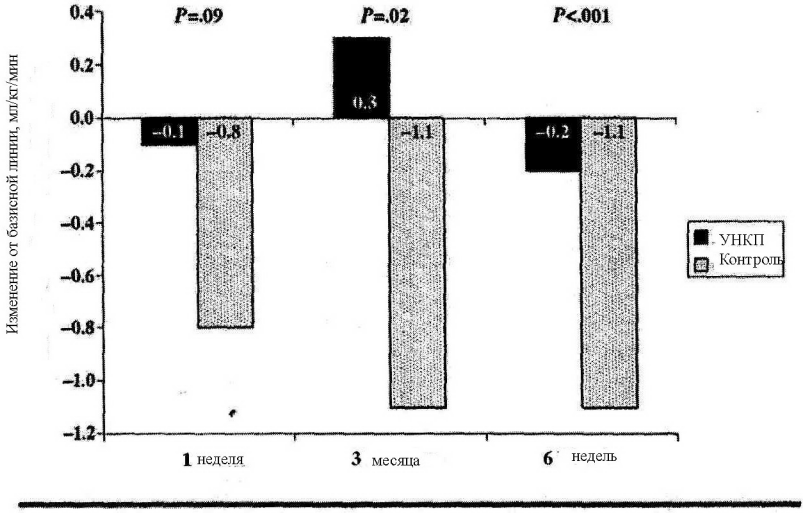


Рис 3. Среднее изменение максимального потребления кислорода у пациентов 65 лет или старше на 1-й неделе, 3-м месяце и 6-м месяце после лечения в сравнении с исходными параметрами. EECP - усиленная наружная контрпульсация; контрольный, протоколобусловленная фармакотерапия.

ФК ХСН по NYHA.

Среди пожилых и больных старческого возраста было больше больных с уменьшением ФК NYHA в ответ на УНКП (35.1%, 40.5% и 37.8%) в сравнении с подгруппой ФТ (9.8%, 9.1% и 15.9%) на 1-й неделе, 3-м месяце и 6-м месяце, соответственно. Различия были достоверными на 1-й неделе и 3-м месяце наблюдения, в отличии от значения на 6-м месяце наблюдения (p=0.0042, p=0.046 и NS, соответственно).

Качество жизни: MLHFQ. Изменений в количестве баллов MLHFQ между группами не выявлено, у больных в возрасте 65 лет или старше.

Безопасность. Профиль безопасности УНКП в подгруппе пожилых больных соответствует всей популяции исследования. В частности, незначительные побочные явления наблюдались чаще в группе УНКП. Данное различие напрямую связано с нежелательными явлениями на коже и скелетной мускулатуры, которые, как известно, встречаются при УНКП терапии. Частота серьезных неблагоприятных явлений имела тенденцию к меньшей встречаемости в группе УНКП по сравнению с ФТ (12 или 29.3% против 16 или 36.4%, соответственно) не взирая на приписанную обусловленность. Было сообщено об одном серьезном побочном явлении, определенно связанным с УНКП: усугубление ХСН у 72-летнего мужчины с ишемической ХСН. Клинические неблагоприятные события, установленные комитетом клинических случаев PEECH, происходили с одинаковой частотой в обеих группах исследования.

Дискуссия

Результаты данного анализа показали, что добавление УНКП к подмандатному протоколу фармакологической терапии (ФТ) вызывало значительные изменения как в продолжительности переносимости нагрузок, так и в максимальном потреблении кислорода на 6-м месяце наблюдения у больных 65 лет или старше. В отличие от всей популяции исследования, количество респондеров по динамике переносимости физических нагрузок значимо различалось, чего не выявлено в максимальном количестве потребления кислорода.

Тенденция к изменению в сравнении с исходным уровнем, как в продолжительности физических нагрузок, так и в потреблении максимального количества кислорода у пациентов 65 лет или старше, выявлена на 1-й неделе, а через 3 и 6 месяцев изменения стали значимыми. Во всей

группе исследования, значимое изменение в продолжительности физических нагрузок выявлено на всех точках наблюдения, в то время как изменение в потреблении максимального количества кислорода носило характер тенденции на 1-й недели, без каких-либо достоверных изменений через 3 и 6 месяцев.

Улучшение в ФК ХСН по NYHA у пациентов 65 лет или старше соответствовали данным по всей группе больных исследования(т.е. значимое различие обусловленное УНКП, наблюдалось на точках наблюдения). Улучшение в качестве жизни, согласно опроснику MLHFQ, были значимым на 1-й неделе и на 3-м месяце у всей популяции, но не были значимым у пациентов 65 лет или старше. В заключение, не выявлено межгрупповых различий в возникновении серьезных побочных эффектов, профиль безопасности УНКП был одинаков при сравнении этой подгруппы и всей популяции больных, вошедшей в исследование РЕЕСН.

Таким образом, в отличие от всей группы больных исследования, большее количество пациентов в группе УНКП увеличили максимальное потребление VO_2, в сравнении с контролем. Более того, УНКП улучшала переносимость физических нагрузок через 6 месяцев, и сохраняла уровень максимального потребления кислорода по сравнению с продолжающимся ухудшением, которое наблюдалось в контрольных группах. Эти данные навели на мысль о полезных дополнительных действиях УНКП у пожилых людей. Потенциальными механизмами различия во влиянии УНКП может быть то, что у пожилых людей исходно более низкий уровень толерантности к физическим нагрузкам (как в продолжительности ходьбы, так и в максимуме VO_2), таким образом, легче продемонстрировать пользу вмешательства. Далее, лечение УНКП, было более эффективным в группе больных УНКП старших возрастных групп, среди которых ИБС встречалась чаще. Ранее выполненные исследования, включая недавно опубликованные, продемонстрировали как кардиальные, так и периферические механизмы, посредством которых пациенты с ИБС могут достигать улучшения как функционального, так и симптоматического с помощью УНКП.

Предыдущие исследования описывали влияние УНКП на пациентов с ИБС и дисфункцией левого желудочка так же, как и больных старших возрастных групп, перенесших УНКП для лечения стенокардии. Соран и др. продемонстрировали, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка, входящих в Международный реестр пациентов УНКП (МРП УНКП), УНКП приводило к значимому уменьшению ФК стенокардии и потребности в нитроглицерине, а так же улучшению качества жизни. В течение 2-летнего наблюдения отмечено, что у 70% больных основные неблагоприятные кардиологические осложнения не наблюдались, а у 80% не было симптомов застойной СН. Линемайер и его коллеги сопоставили результаты, полученные в группе 80-летних пациентов, включенных в Реестр, с результатами группы больных меньшего возраста, и обнаружили, что у 76% пациентов старшего возраста уменьшился ФК стенокардии, приступы стенокардии уменьшились в среднем с 8 до 2 раз в неделю, и значительно улучшились показатели качества жизни больных. Больные старшего возраста чаще завершали полностью курс УНКП терапии в отличие от больных младших возрастных групп (76% против 84%), но у тех, кто завершил полный курс терапии, благоприятное действие сохранялось на протяжении 6 месяцев в 81% случаев, кроме того, количество госпитализаций было снижено у пациентов старшего возраста.

Изменению переносимости физических нагрузок у пожилых больных хронической СН посвящены несколько сообщений. В частности, у больных получающих современную медикаментозную терапию, рекомендованную в руководствах. Галлестад и др. представили данные о влиянии метопролола пролонгированного действия на толерантность к физической нагрузке в субисследовании MERIT-HF. Длительная терапия пациентов со II-III ФК СН и фракцией выброса ЛЖ $\leq$40% приводила к значимому снижению частоты сердечных сокращений на максимуме нагрузки через 3 и 12 месяцев после начала терапии в сравнение с плацебо. Максимальное потребление VO_2 снижалось незначительно через 3 месяца, а через 1 год оставалось без изменений в сравнении с исходом и группой плацебо. О'Нейл и др. оценили влияние каптоприла, как дополнительного средства к диуретикам и дигоксину у пожилых больных с СН и продемонстрировали тенденцию, но без значимых различий в толерантности к физической нагрузке, без изменений потребности в кислороде, вентиляции лёгких. В одном из последних исследований периндоприл, улучшал результаты теста 6-минутной ходьбы по сравнению с плацебо у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в рандомизированном исследовании пожилых пациентов с СН I-IV класса по NYHA. Однако, в то же время, выявлено небольшое улучшение качества жизни больных, согласно результатам анкетирования (укороченный формат из 36 пунктов, MLHFQ). В активной и контрольной группах после 10-недельного лечения значимого результата достигнуто не было.

Результаты анализа данной подгруппы больных соответствуют результатам всего исследования PEECH. Оба анализа показывают, что УНКП в дополнение к оптимальной ФТ способствует улучшению функциональному состоянию в сравнение с применением только ФТ у пациентов с хронической систолической СН; однако, поскольку это субанализ, его следует трактовать с осторожностью. Эти данные следует применять для дальнейшего понимания совокупности результатов PEECH, так же как и для того, чтобы идентифицировать потенциальные подгруппы больных, в которых будущие исследования подтвердили бы эти результаты.

В заключении, данный анализ пожилой подгруппы пациентов исследования PEECH подтверждает полезное влияние УНКП на пациентов с хронической стабильной умеренной и среднетяжелой СН. Более того, УНКП терапия у больных старшей возрастной группы безопасна и хорошо переносится, как и у всех больных исследования PEECH. Результаты анализа этой подгруппы в соответствии с предыдущим опытом показывают, что дополнительное использование УНКП при хронической, стабильной систолической СН обеспечивает функциональную пользу пожилым пациентам. Дополнительные исследования этого целевой группы больных определят оптимальное предназначение УНКП.

Список литературы

1. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006; 113: e85-e151.
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al.: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005; 149: 209-216.
3. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1198-1205.
4. Feldman A, Silver M, Francis G, et al. Treating heart failure with enhanced external counterpulsation (EECP): design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) trial. J Card Fail. 2005; 11: 240-245.
5. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J. 1992; 124: 1017-1025.
6. Silver MA. Mechanisms and evidence for the role of enhanced external counterpulsation in heart failure management. Curr Heart Fail Rep. 2006; 3:25-32.
7. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery desease. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1761-1768.
8. Wu G, Du Z, Hu C, et al. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290: H248-H254.
9. Soran O, Kennard E, Kfoury A, et al. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry). Am J Cardiol. 2006; 97: 17-20.
10. Linnemeier G, Michaels AD, Soran O, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of angina in the elderly. Am J Geriatr Cardiol. 2003; 12: 90-94.
11. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure – a substudy to the MERIT-HF trial. Eur J Heart Fail. 2001; 3: 463-458.
12. O'Neill CJ, Charlett A, Dobbs RJ, et al. Effect of captoril on functional, physiological and biochemical outcome criteria in aged heart failure patients. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33: 167-78.

Механизмы и доказательство значения усиленной наружной контрпульсации в ведении сердечной недостаточности

Marc A. Silver, MD

Баллонная контрпульсация имеет широкое распространение при лечении кардиогенного шока. Однако за последние 40 лет открыт и развит параллельный метод неинвазивной контрпульсации, усиленная наружная контрпульсация (УНКП). Механизмы ее положительного влияния включают усиление коронарного кровотока и кровотока других ключевых перфузионных ложах. Другие механизмы включают в себя ангиогенез и клеточный метаболизм. Помимо предполагаемых механизмов существует достаточное количество доказательств улучшения и исходов у пациентов с и без дисфункции левого желудочка. Эти данные получены из долгосрочного регистра и рандомизированных клинических исследований. Что касается сердечной недостаточности (СН), безопасность и эффективность были доказаны с помощью регистра, пилотного исследования и рандомизированного исследования. Данная статья обобщает механизмы и исходы лечения УНКП у пациентов с СН, а также помогает объяснить значение УНКП при лечении пациентов с хронической СН.

Введение

Польза контрпульсации хорошо известна в контексте внутриаортальной контрпульсации как вспомогательного кровообращения. Данный метод был изобретен в 1950-е годы, а в 1970-е годы коммерцилизирован, с тех пор его популярность возросла. Менее известно развитие неинвазивного (внешнего) метода, индуцирующего аналогичные изменения гемодинамики, который развивался параллельно в тот же период времени. Первые усилия были направлены на изучение острых состояний, в особенности кардиогенного шока, в 1973 году появились первые публикации, сравнивающие оба метода при кардиогенном шоке [1]. В 1980 г. Амстердам и др. [2] опубликовали результаты совместных исследований, в которых была доказана польза наружной контрпульсации при остром инфаркте миокарда с кардиогенным шоком. Первые приборы контрпульсации с ЭКГ триггером надувания и сдувания манжет, обернутых вокруг нижних конечностей, были жесткие, массивные и гемодинамически менее эффективные по сравнению с внутриаортальной контрпульсацией. Эти факты стали препятствием к развитию технологии.

Со временем данный метод значительно развился. Во-первых, манжеты наполняют воздухом, а не водой, что позволяет сделать оборудование более легким, скоростным и чувствительным к изменениям давления. Во-вторых, последовательное наполнение манжет привело к значительному увеличению гемодинамического эффекта. В общем, гемодинамический эффект современных аппаратов выше, чем аппаратов внутриаортальной контрпульсации [3●].

Одновременно, была начата оценка метода при лечении стабильной хронической стенокардии [4], но результаты оказались неутешительными из-за короткого режима лечения (четыре сеанса по два часа), применяемого в то время. Постепенно, американские ученые утратили интерес к данному терапевтическому методу, но китайские исследователи продолжили развитие технологии. Спустя годы, усиленная наружная контрпульсация (УНКП) (т.е. быстрое постепенное надувание во время диастолы при давлении, превышающем систолическое и одновременное сдувание перед систолой манжет, обернутых вокруг икр, бедер и ягодиц с использованием электрокардиограммы) была представлена в конце 1980-х в США. Во время небольших исследований ученые Университета Стони Брук (Нью-Йорк) подтвердили результаты, полученные китайскими исследователями при лечении хронической стабильной стенокардии, которые использовали 35-36 сеансов по одному часу в течение 4-7 недель. Основываясь на этих данных, было проведено рандомизированное плацебо-контролирумое многоцентровое исследование усиленной наружной контрпульсации (MUST-УНКП) [5]. Результаты показали увеличение времени до развития депрессии сегмента ST, вызванного нагрузкой и уменьшение приступов стенокардии, что доказало эффективность УНКП при стабильной хронической стенокардии. Последующие сообщения подтвердили достоверность результатов этих исследований и документировали долгосрочность эффектов

в отношении болевого синдрома [6] и качества жизни [7]. Федеральная программа «Медицинская помощь престарелым» ввела компенсацию в 1999 году, и сегодня более чем 20 тыс. пациентов ежегодно лечат стабильную стенокардию при помощи терапии УНКП [8].

Механизмы действия

Выполнены многочисленные исследования, чтобы объяснить механизм действия УНКП (Таблица 1). На сегодняшний день данные подтверждают, что совокупность множества действий данной технологии определяют его эффективность.

Михаельс и др. [3●], в частности, четко показали острое повышение коронарного давления и скорости кровотока при УНКП в хорошо спланированных экспериментах, используя внутрикоронарные датчики. Такие же выводы сделал Тагучи и др. [9●], они доказали, что УНКП увеличивает венозный приток, что приводит к увеличению сердечного выброса, причем в большей степени, чем внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). Резкое увеличение венозного притока приводило к увеличению предсердного натрийуретического пептида, хорошего индикатора наполнения левого желудочка (ЛЖ) [10]. Данная возможность обеспечить экстренное вспомогательное кровообращение подтверждена другими исследованиями, показано улучшение перфузии различных органов, таких как сердце [3●], глаза [11], головной мозг [12], кожа [13], и почки [14]. В исследованиях по влиянию УНКП на кровоток в глазах, получены данные его увеличения только в местах пониженной перфузии или при атеросклерозе, что подтверждает, зависимость этого эффекта от нарушения функции сосудов [11]. Ключевая гипотеза состоит в том что, острый гемодинамический эффект УНКП – увеличение диастолического кровотока приводит к увеличению напряжения сдвига. Напряжение сдвига известный триггер ангиогенеза и улучшения функции сосудов посредством модуляции уровня вазоактивных факторов. Wu и др. [15] недавно получили доказательства агниогенеза после УНКП в модели на собаке, что подтвердило данные, обнаруженные в многочисленных раннее выполненных исследованиях [16]. В этой модели УНКП стимулировало рост коронарных коллатералей, хотя эту модель нельзя непосредственно аппроксимировать на человека, так как у собак развитие коллатералей при стимуляции происходит более выражено. Однако, последние данные, полученные клинических исследованиях, косвенно подтвердили данную гипотезу. УНКП значительно увеличила уровни сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови [17] и других с подобной активностью факторов роста [18]. Более полные данные получены в исследованиях Вернера и др. [19] после короткого курса УНКП при помощи оценки изменений глазного кровотока.

Параллельно собранные данные показывают, что УНКП оказывает положительный эффект на сосудистую функцию, влияя на все сосуды, как коронарные, так и периферические. После терапии УНКП улучшенная эндотелиальная функция [20] и артериальная пластичность [21] были документированы в отдельных, хорошо контролируемых исследованиях. К тому же, улучшение перфузии миокарда наблюдали в нескольких исследованиях [22-25]. Несмотря на то, что данные одного из исследований не подтвердили увеличения перфузии миокарда, оно подтвердило клиническую пользу УНКП [26]. Влияние УНКП на коронарный кровоток представлены в заключении о дисфункции коронарных сосудов при коронарном синдроме, описанной в клиническом случае клиники Майо (Mayo Clinic) [27]. В течение трех месяцев после лечения у пациента не наблюдалось симптомов, что указывает долговременный характер влияния УНКП.

УНКП снижает уровень плазменного эндотелина, который возвращается к исходному значению после прерывания лечения [28]. Уровень окисида азота увеличивается во время лечения УНКП, и остается высоким в течение 3 месяцев после лечения, хотя, в дальнейшем он снижается [29]. Это согласуется с данными исследования, проведенного Левенсоном и др. [30] в котором продемонстрировано, что после одного часа УНКП уровень цГМФ увеличивался в плазме и тромбоцитах, что в дальнейшем подразумевает стимуляцию метаболического пути образования оксида азота. Другие ученые обнаружили, что имеется тенденция к снижению предсердного натрийуретического пептида при проведении УНКП [13,23]. К тому же, показано, что натрийуретический пептид В-типа, который до лечения был повышен, заметно снижался во время лечения, что продолжалось и после лечения.

Таким образом, данные свидетельствуют, что УНКП положительно влияет на перфузию, способствуя развитию кровеносных сосудов и улучшая сосудистую функцию. Эти эффекты положительно воздействуют на все органы, и, возможно, зависят от дозирования, так как сразу после

начала лечения происходят изменения; они возрастают с количеством сеансов лечения, и так же хорошо сохраняются в конце лечения.

Влияние УНКП на клеточном уровне также было изучено, но данное влияние является менее понятным. Данные, полученные Масуда и др. [31] демонстрируют, что УНКП положительно влияет на клеточный метаболизм. В своих исследованиях, К моно индекс местного обмена кислорода миокардом, остается неизменным в неишемических областях, но улучшается в присутствии ишемии, предполагается, что УНКП в первую очередь влияет на те области, где присутствуют сосудистые или метаболические аномалии. В исследованиях УНКП у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), результаты показали, что этиология СН не значительно влияет на эффективность данного метода, в то время как другие показатели свидетельствуют, что УНКП напрямую воздействует на сократимость [32]. Во время применения УНКП у пациентов и ИБС и здоровых добровольцев, утилизация кислорода повышалась [33]. Подобным же образом, не наблюдалось каких-либо различий в больших группах пациентов со стабильной стенокардией и застойной сердечной недостаточностью (CHF), в зависимости от отсутствия или присутствия систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что УНКП влияет на миокард не на сосудистом уровне, а на уровне клеточного метаболизма.

Объяснение острого воздействия УНКП очевидно, но труднее понять то, как УНКП обеспечивает долговременный положительный эффект. Сформулировано несколько гипотез. Мы верим, что кумулятивное влияние на сосудистом и, возможно, клеточном уровнях, объяснят окончательные результаты лечения УНКП.

Таблица 1. Исследования, изучающие механизм действия УНКП

Исследование	**№**	**Популяция**	**Исследуемая группа**	**Влияние**
Якобей (Jacobey) и др.[16]	21	собаки	2 группы: острая коронарная непроходимость с и без применения УНКП (дополнительное тестирование УНКП на обычных собаках и собаках с хронической ишемией)	После острой окклюзии коронарной артерии, смертность в контрольной группе и в группе УНКП была 54%:11% (соотв.); УНКП (х2ч) открывала предсуществующие коронарные коллатерали у собак с симптомами ишемии (острой или хронической), но не у обычных собак.
Аплебаум (Appleebaum) и др. [12]	35,18	ИБС	Одна группа: 2 подгруппы (каротидный и почечный кровоток)	Значительно увеличился каротидный и ренальный кровоток у всех обследуемых (35 и 18 соответственно)
Тагучи (Taguchi) и др. [9*]	23,12	Острый ИМ	2 группы: УНКП (1ч) против внутриаортальной контрпульсации	Одинаковое диастолическое усиление в обеих группах; увеличенное давление в правом предсердии, давление заклинивания в легочной артерии и сердечный индекс только в группе УНКП
Масуда (Masuda) и др.[18]	11	Хроническая стабильная стенокардия	Одна группа: УНКП 35 (1ч) сеансов	Вызвал секрецию факторов развития кровеносных сосудов, особенно HGF посредством увеличения напряжения сдвига, что привело к увеличению функциональных коллатеральных сосудов
Вернер (Werner) и др. [19]	12,12	Здоровые против ИБС	2 группы: здоровая против ИБС (скорость кровотока измерена в течение 1-й мин. применения УНКП)	Скорость кровотока в глазной артерии у пациентов группы ИБС увеличилась на 11.4%. У здоровых пациентов этого не наблюдалось.
Урано (Urano) и др. [22]	12	Стабильная стенокардия	Одна группа: УНКП 35 (1ч) сеансов	Улучшила диастолическое наполнение ЛЖ и уменьшила ишемию миокарда, что видно из сцинтиграфии с талием
Мазуда (Masuda) и др. [23]	11	Стабильная стенокардия	Одна группа: УНКП 18-35 (1ч) сеансов	Улучшила перфузию миокарда определенную PET при нагрузке N-аммиаком, исходно и после лечения.
Михаель (Michaels) и др. [3*]	10	Диагностический катетер	Одна группа: УНКП (300 мм ртутного столба)	Острое увеличение давление в коронарной артерии и скорости кровотока после значимого увеличения диастолического артериального давления в корне аорты
Стыс (Stys) и др. [25]	175	Стабильная стенокардия	Одна группа: УНКП 35 (1ч) сеансов	Улучшила перфузию миокарда, по данным нагрузочного сканирования с радиоизотопом, при одинаковой кардиальной нагрузки, во время последующего наблюдения врача по сравнению с начальной стадией

Бонетти (Bonetti) и др. [20·]	23	ИБС	Одна группа: УНКП 35 (1ч) сеансов	Улучшила эндотелиальную функцию, что было показано увеличением индекса реактивной гиперемии
Тартаглия (Tartaglila) и др. [24]	25	Стабильная стенокардия	Одна группа: 35 (1ч) сеансов УНКП	Улучшила перфузии миокарда, по данным SPECT и максимальной нагрузки (различные нагрузки на начальных этапах последующего наблюдения врача)
Левенсон (Levenson) и др.[30]	55	30 больных с хронической стабильной ИБС, 25 человек с факторами риска ССЗ	Рандомизированное, контролируемое исследование (УНКП против симуляции УНКП, один (1ч) курс)	Значительно увеличил плазменный уровень цГМФ и содержание тромбоцитов; торможение (ингибирование) снижало, а стимуляция увеличивала цГМФ, предполагая активацию метаболического пути окиси азота.
Тагучи (Taguchi) и др. [10]	24	AMI	Одна группа: один (1ч) сеанс УНКП	Увеличивал сердечный индекс и предсердный натрийуретический пептид (ANP), но не мозговой натрийуретический пептид (BNP) (увеличение BNP связано с ухудшением сердечной функции)
Вернер (Werner) и др. [11]	20	Окклюзия центральной артерии и ее ветвей сетчатки	2 группы: гемодилюция и УНКП (2ч) против одной гемодилюции	Мгновенное увеличение перфузии в ишемических областях сетчатки в группе УНКП; увеличение перфузии в обеих группах, без каких либо различий через 48 часов
Михаэль и др.(Michaels) [26]	34	Стабильная стенокардия	Одна группа: 35 (1ч) сеансов УНКП	Без изменений перфузии миокарда, при нагрузочном тесте с радионуклидом, при одинаковой кардиальной нагрузки исходно и во время последующего наблюдения врача; улучшение в клинической симптоматике и функциональной способности после УНКП относящиеся к периферическому тренирующему эффекту
By (Wu) и др. [15]	12	Собаки	Рандомизированное контролируемое; острая окклюзия коронарной артерии с и без применения УНКП	Значительное увеличение плотности микро сосудов в областях инфаркта в группе УНКП в сравнении с контрольной группой; улучшение перфузии миокарда, что было установлено по данным SPECT
Грейсон и др. [33] (Grayson)	20	Хроническая, стабильная ИБС и здоровые, добровольцы с малоподвижным образом жизни	2 группы: ИБС (10) и здоровые, добровольцы, ведущие малоподвижный образ жизни, (10); один (1ч) сеанс УНКП	Увеличила потребление кислорода (VO2) во время активного УНКП в обеих группах
Левенсон (Levenson) и др. [30]	30	Хроническая, стабильная ИБС	Рандомизированное, слепой контроль (УНКП против симуляции УНКП, 35 сеансов (1ч))	Значительное снижение жесткости сонной артерии и сосудистого сопротивления, УНКП против симуляции УНКП

ИМ –инфаркт миокарда; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ИБС – ишемическая болезнь сердца; цГМФ – концентрация циклического гуанозинмонофосфата; EECP – усиленная наружная контрпульсация; HGF – гепатоцитарный фактор роста; IABP – внутриаортальное баллонная контрпульсация; LV – левый желудочек; PET – томография, основанная на методе позитронной эмиссии; SPECT – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

УНКП при СН: доказательства

Исходные подтверждения пользы УНКП для пациентов с дисфункцией левого желудочка (LVD) и СН получены из проспективного реестра, Международный Реестр Пациентов УНКП (МРП УНКП), координируемого университетом Питсбурга. МРП УНКП отслеживает немедленные и долгосрочные результаты последовательно зарегистрированных пациентов из различных центров, официально собирая и публикуя опыт, отобранный на практике. Как ожидалось, у большой доли (около 22%) пациентов со стабильной стенокардией, наблюдалась систолическая дисфункция или симптомы СН (Таблица 2).

Таблица 2. Доказательства при сердечной недостаточности

Исследование	**N**	**Исследуемая группа**	**Дизайн**	**Результаты**
Соран (Soran) и др. [35]	1402	Хроническая стабильная стенокардия	Обсервационное наблюдение 2 группы (реестр УНКП): LVEF> 35% (1090), LVEF ≤ 35% (312)	Пациенты с дисфункцией ЛЖ непосредственно сразу и через 6 месяцев после УНКП улучшили статус стенокардии аналогично пациентам без дисфункции, несмотря анамнез ИМ и ХСН, длительный стаж ИБС, и более тяжелый ФК стенокардии исходно; у пациентов с дисфункцией было больше побочных явлений во время лечения УНКП и 6- месячного наблюдения, у значительно высокого количества пациентов в группе дисфункцией наблюдались сердечнососудистые исходы (15,4% против 8,3)
Соран (Soran) и др. [37●]	32 включено, 26 прошли лечение, 23 с последующим наблюдением, 19 закончили наблюдение	Хроническая стабильная ХСН, ФВ ЛЖ ≤ 35%, NYHA II-III,	Открытое, 1 группа: 35 сеансов (1ч) УНКП, наблюдение 6 мес.	6-мес. наблюдение NYHA (n=23) – у 12 сохранилось улучшение, 5 остались без изменений и у 4 ухудшилось состояние; продолжительность нагрузки – увеличилась на 15.6% (n=19); максимальное количество VO_2 – увеличилось на 27% (n=19); качество жизни – сохранилось улучшение (n=19) эхокардиография – значительное увеличение PAMP наблюдалось после терапии УНКП от 4.2±2.0 до 5.4±2.0* мВт/см^4
Фельдман (Feldman) и др. [38]	187 рандомизировано, 178 пролечено, 164 с последующим наблюдением	Хроническая стабильная ХСН, LVEF ≤ 35%, NYHA II-III, оптимальное лечение	Контролируемое, одиночное слепое: 35 сеансов (1ч) УНКП, наблюдение 6 мес.	6-мес. (164 пациента): продолжительность нагрузки– увеличение на ≥ 60 сек у 35% (УНКП) против 25% (контрольная группа), p=0.016; максимальное количество VO_2 – без каких либо изменений между группами в процентном отношении пациентов, которые улучшили данное потребление на 1.5 мл/кг/мин и более, максимальное количество VO_2 увеличилось через 1 неделю после лечения (здоровая тенденция) и у подгрупп с ишемической болезнью сердца (P<0.05), группа УНКП в среднем сохраняет улучшение, тогда как контрольная группа продемонстрировала прогрессивное ухудшение в потреблении максимального количества VO_2; NYHA – сдвиг ФК NYHA значительно лучше в группе УНКП ; качество жизни – значительно улучшилось от начала курса лечения согласно физической и эмоциональной оценки MLHQ, более высокое количество пациентов в группе УНКП сообщило об улучшении здоровья по сравнению с исследованием, проведенным год назад (SF-36)
Арора (Arora) и др. [39]	14	Хроническая стабильная рефрактерная стенокардия, I-III ФК	Одна группа: 35 (1ч) сеансов УНКП	Улучшение систолической функцию, по данным эхокардиографии и оценке ФВ ЛЖ в покое и на нагрузке у пациентов с нормальной и умеренной систолической дисфункцией

Лавсон (Lawson) и др. [41●]	746	Хроническая стабильная стенокардия с III ФК (90%), IV ФК (10%), анамнез ХСН	Обсервационное 2 группы наблюдения (реестр УНКП): ФВ ЛЖ > 35% (391 S), (LVEF) ≤ 35% (355 D)	После (32ч) УНКП: ФК стенокардии снизился на ≥ I класс у 72% в обеих группах через год наблюдения; стенокардия – меньше, чем до УНКП у 72 % (D) против 76% (S), MACE – 24.3% (D) против 23.8% (S)

AEs – побочное осложнения; CAD – заболевание коронарной артерии; CCS- канадское общество сердечно-сосудистых заболеваний, CHF – застойная сердечная недостаточность; CV– сердечно-сосудистый; D – диастолический; EECP – усиленная наружная контрпульсация; HF – сердечная недостаточность; LVD – дисфункция левого желудочка; LVEF – фракция выброса левого желудочка; MACE – основные неблагоприятные клинические случаи; (смерть, инфаркт миокарда, коронарное артериальное шунтирование, чрескожная коронарная интервенция); MI – инфаркт миокарда; MLHQ – Минесотский опросник качества жизни больных с сердечной недостаточностью; NYHA – Нью-йоркская Ассоциация сердца; PAMP – плазма проадреномедуллин N-концевого 20 пептида; S – систолический; SF – сокращенная форма; VO_2 – объем потребления кислорода. *P<0.05 по сравнению с началом лечения у 8 пациентов, участвующих во дополнительном исследовании.

Соран (Soran) и др. [35] первоначально опубликовали результаты этой подгруппы, сообщая, что у данной подгруппы пациентов с систолической дисфункцией более тяжелое состояние по сравнению с пациентами с нормальной функцией левого желудочка. Однако у всех пациентов наблюдался значительный эффект от УНКП в уменьшении симптомов (68.8% против 76.2% уменьшение ФК стенокардии по Канадской классификации, p<0.01%) и улучшении качества жизни сразу после УНКП так, как и через 6 месяцев. Основные неблагоприятные клинические случаи (MACE) (смерть, инфаркт миокарда, коронарное артериальное шунтирование, чрескожное коронарное воздействие) были одинаковыми в течение всего периода лечения, но обострение сердечной недостаточности (5.4% против 1.0%, p<0.001) и нестабильная стенокардия (4.2% против 2.0%, p<0.05) наблюдались чаще у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Авторы сообщили, что такие положительные эффекты поддерживаются в течение двух лет у большинства пациентов, с двух летней выживаемостью 83% и у 70% пациентов не наблюдались сердечно-сосудистые события [36●]. Этот важный опыт УНКП терапии у пациентов с систолической дисфункцией поставил очевидный вопрос: в чем заключается безопасность и эффективность этого метода лечения, применяемого у пациентов с сердечной недостаточностью?

Гемодинамические эффекты УНКП являются двойными. Венозный возврат значительно увеличился вдобавок к диастолическому артериальному увеличению посредством надувания манжет. Однако системное сосудистое сопротивление и постнагрузка значимо снижаются после сдувания манжет. Только при одновременном воздействии этих механизмов, увеличение венозного притока компенсируется и не приведет застою в легких или даже к отеку легких. Из-за этих важных гемодинамических эффектов оставался открытым вопрос, относительно безопасности, который требовал проверки в пилотном исследовании [37●].

Пациентов тщательно отобрали в группу, в которую входили пациенты в стабильном клиническом состоянии и без признаков объемной перегрузки. Это 1-групповое исследование переносимости, продемонстрировало, что УНКП (35 1-часовых) может безопасно применяться у больных. К тому же, наблюдались положительные данные эффективности. Максимальное количество потребления кислорода (+27.1%) и продолжительность нагрузки (+15.6%) увеличились через 6 месяцев, как и симптомы, и показатели качества жизни. Кроме того, результаты были одинаковыми, несмотря на причину сердечной недостаточности идиопатическая или ишемическая. Примечательно то, что эхокардиография подтвердила улучшение функции желудочка, что сохранялось при последующем наблюдении [32].

Эти многообещающие пилотные результаты, включая мнимые и объяснимые механизмы действия, профиль безопасности, привели исследователей к инициации проспективного контролируемого исследования PEECH. Дизайн исследования PEECH описан в других работах [38●]. В итоге, выполнено исследование пациентов с сердечной недостаточностью (ишемическая или идиопатическая; фракция левожелудочкового выброса ≤35% II/III классов по Нью-Йоркской кардиологической Ассоциации [NYHA]), получающих оптимальную медикаментозную терапию. По-

сле 2-недельного исходного периода, пациентов рандомизировали в группы на оптимальную медикаментозную терапию, или на оптимальную медикаментозную терапию с УНКП. Лечение УНКП заключалось в 35 1-часовых сеансов в течение 7 недель. Все пациенты прошли дополнительное 6-месячное наблюдение, и центры оценки данных, не имеющие какой-либо информации о больных, (центральная лаборатория и ряд исследователей) предоставили сведения обо всех пациентах через 1 неделю, 3 недели и 6 месяцев после окончания курса УНКП. Были определены две первичные конечные точки: пациенты, у которых увеличилась продолжительность нагрузки на 60 секунд и более и пациенты, которые увеличили потребление максимального количества кислорода на 1.5 мл/кг/мин и более. Обе пороговые величины были выбраны самыми высокими показателями любых эффектов, наблюдаемых в группах плацебо или группах, не принимающих медикаментозные препараты, во время предыдущих исследований похожей популяции.

Через 6 месяцев выявлено, что продолжительность нагрузки увеличилась на 60 секунд и более у большинства пациентов, проходящих курс УНКП, чем в группе контроля. После курса лечения продолжительность нагрузки возросла через 1 неделю, 3 месяца и 6 месяцев, а потребление максимального количества кислорода увеличилось через 1 неделю, но позднее этого отмечено не было. ФК ХСН по NYHA значительно улучшился на всех промежутках времени, а качество жизни значительно улучшилось через 1 неделю и 3 месяца после окончания лечения. РЕЕСН исследование уникально тем, что все пациенты должны были получать оптимальную терапию на начальном этапе, чтобы исследователи смогли оценить, можно ли достичь дополнительные положительные результаты. Результаты показали, что УНКП оказывает положительное влияние на пациентов с умеренной и среднетяжелой сердечной недостаточностью по сравнению с больными только на оптимальной медикаментозной терапией. Конечные результаты РЕЕСН в настоящее время готовятся к печати.

Эти результаты были поддержаны небольшими проспетивными или ретроспективными исследованиями. УНКП увеличивала фракцию выброса левого желудочка в группах пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией левого желудочка, несмотря на то, что не было обнаружено каких-либо изменений в диастолической функции [39]. В МРП УНКП было выявлено улучшение функциональных возможностей пациентов с дисфункцией ЛЖ, по данным динамики индекса активности Дьюка (Duke Activity Status Index), что хорошо коррелирует с потреблением максимального количества кислорода [40]. Другие данные того же реестра показали, что эффекты УНКП были одинаковыми, при сохранной систолической функции (диастолическая сердечная недостаточность) или сниженной у пациентов со стенокардией и анамнезом застойной сердечной недостаточности [41●]. Симптомы, функциональный статус, частота приступов стенокардии и использование нитроглицерина по требованию улучшились в одинаковой степени, как и MACE оставались одинаковыми в обеих группах. Одногрупповое исследование продемонстрировало, что у пациентов со II/III ФК стенокардии, тяжелым поражением коронарного русла и расширенным QRS комплексом (в среднем 105 ±19 мсек), УНКП не приводило к электрофизиологическому ремоделированию [42]. Однако, Барт (Bart) и др. показали (не опубликованные данные), что, в то время как УНКП не вызывала изменения временных характеристик вариабельности сердечного ритма, отношение мощности спектра низких к высоким частотам увеличилось, это изменение ассоциировалось с уменьшением смертности [43]. Применение УНКП к пациентам с кардиостимуляторами вызывает вопросы и беспокойство.

Когда рекомендовать УНКП пациентам с сердечной недостаточностью.

Показания к применению УНКП терапии, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), включают в себя стабильную и нестабильную стенокардию, ХСН, острый инфаркт миокарда и кардиогенный шок. В последние годы накоплен определенный опыт лечения больных со стабильной стенокардией и сердечной недостаточностью, хотя использование УНКП в критических ситуациях на сегодняшний день не распространено. В действительности, применение УНКП при лечении пациентов с ИБС (стабильная хроническая стенокардия или ее эквиваленты) хорошо обосновано. Как продемонстрировал большой реестр и исследования, УНКП положительно влияет на пациентов, несмотря на возраст, функцию ЛЖ, анамнез сердечной недостаточности, или пол [44-47]. Более того, УНКП эффективно при сахарном диабете [48]. Данный опыт важен, так как почти у 25 % пациентов, со стабильной

стенокардией лечившихся с помощью УНКП была сердечная недостаточность, и УНКП положительно повлияло на этих пациентов, хотя, как ожидалось, у них наблюдался более высокая частота конечных точек. Так как недавно завершенное исследование РЕЕСН продемонстрировало пользу для пациентов с сердечной недостаточностью и дисфункцией ЛЖ, то уместно рассмотреть сведения, полученные от исследований и из других более объемных реестров, по рекомендации УНКП при сердечной недостаточности. Пациенты исследования РЕЕСН во многом отличны от всей популяции, зарегистрированной в других исследованиях сердечной недостаточности. Хотя 35% фракция выброса левого желудочка и умеренная сердечная недостаточность (класса II/III NYHA) являются типичными критериями включения пациентов в такого рода исследования, исследование РЕЕСН установило другие требования. В исследовании было три главных требования для включения пациентов, а именно: они должны быть клинически стабильными, без отеков (только след отека лодыжки) и, получать оптимальное лечение при помощи рекомендуемых лекарств (ингибиторов- ангиотензин I превращающего фермента, или блокаторов АТ рецепторов или β-блокаторов), в подобранных дозировках исходно. По сравнению с недавними рандомизированными исследованиями умеренной сердечной недостаточности, которые показали положительные результаты, контрольная группа РЕЕСН является такой же, как подгруппа, которую активно лечили, и в ней не наблюдалось объемной перегрузки жидкостью. Это было проиллюстрировано очень низким уровнем клинических случаев, наблюдаемых во время курса исследования. Несмотря на оптимальное медикаментозное лечение и стабильное состояние, эти пациенты добились функционального дополнительного улучшения. С этой точки зрения, РЕЕСН определил новый способ лечения сердечной недостаточности, и было показано, что УНКП поможет врачам и их пациентам улучшить функциональный статус и качество жизни.

Популяция обсервационного реестра отличается от исследования РЕЕСН в том, что наличие сердечной недостаточности не является главным показателем для УНКП. Более того, так как в состав УНКП последовательно входят пациенты, прошедшие одночасовую терапию стенокардии, совокупность лечения намного больше и более точно отражает условия реальной жизни. Реестры показывают, что УНКП, в состоянии одинаково положительно влиять, как на пациентов с сердечной недостаточностью, так и без нее.

В то время как была продемонстрирована безопасность УНКП у пациентов без перегрузки жидкости, еще недостаточно сведений о применении УНКП к пациентам с более серьезной перегрузкой жидкости или с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Данная область нуждается в дальнейшем исследовании и опытах. Данные отчетов о спонтанных побочных осложнениях и исследований показывают, что когда применение УНКП происходит при низком давлении у больных с неадекватным балансом жидкости, побочным эффектом УНКП может быть отек легких. В соответствии с ранее обсуждаемыми сведениями, данный факт демонстрирует, что УНКП увеличивает венозный приток и временно увеличивает давление заклинивания легочной артерии. Кроме того, опыт, полученный из различных исследований, особенно из исследований РЕЕСН и IERP, показывает, что нет оснований для сомнений в лечении пациентов кардиостимуляторами.

Вывод

УНКП может положительно влиять на пациентов с сердечной недостаточностью, которые уже получили оптимальную медикаментозную помощь, но не получили функциональную пользу, которую они хотели. Доступные данные нескольких исследований, результаты исследования РЕЕСН предоставляет самую доступную базу данных, чтобы оценить эффективность этой уникальной терапии. Можно не согласиться, что УНКП может быть полезна в случае ИБС с застойной сердечной недостаточностью, при условии, что медикаментозная терапия является оптимальной и отеки небольшие или отсутствует. Конечно, влияние УНКП на резидуальную ишемию сыграет важную роль на исходы болезни. Когда рассматривают ее неинвазивный подход и большое количество данных, подтверждающих ее безопасность и улучшенные результаты, то вероятно терапия УНКП сыграет роль в медицинском оснащении лечения ХСН.

Проведение большего количества исследований поможет подтвердить эффективность УНКП и установить экономическую эффективность данного терапевтического подхода. Следует подтвердить функциональную пользу, наблюдаемую в исследовании РЕЕСН, хотя конечное исследование тех же самых пациентов мало значимо. Исходы, полученные в результате ее апробиро-

вания в реальной клинической практике, отражают большой реестре, необходимо оценить это для пациентов с сердечной недостаточностью. Это похоже на подход, который был успешно использован для популяции со стабильной стенокардией.

Список литературы

1. Beckman CB, Romero LH, Shatney CH, et al.: Clinical comparison of the intra-aortic balloon pump and external counterpulsation for cardiogenic chock. Trance Am Soc Artif Intern Organce 1973, 19:414-418.
2. Amsterdam EA, Banas J, Criley JM, et al.: Clinical assessment of external pressure circulatory assistance in acute myocardual infarction. Report of a cooperative clinical trial. Am J Cardiol 1980, 45:349-356.
3. ●Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W: Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. Circulation 2002, 106:1237-1242.
4. Solignac A, Ferguson RJ, Bourassa MG: External counterpulsation: coronary hemodynamics and use in treatment of patients with stable angina pectoris. Cathet Cardiovasc Diagn 1977, 3:37-45.
5. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al.: The multicenter study of enchanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999, 33:1833-1840.
6. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, et al.: Two-year outcomes after enchanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International Patient Registry [IEPR]). Am J Cardiol 2004, 93:461-464.
7. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al.: Effects of enchanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enchanced External Counterpulsation. J Investig Med 2002, 50:25-32.
8. Vasomedical, Inc. http:// www.vasomedical.com. Data on file.
9. ●Taguchi I, Ogawa K, Oida A, et al.: Comparison of hemodynamic effects of enchanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000, 86: 1139-1141.
10. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al.: Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism. Circulation 2004, 68:1030-1034.
11. Werner D, Michalk F, Harazny J, et al.: Accelerated reperfusion of poorly perfused retinal areas in central retinal artery occlusion and branch retinal artery occlusion after a short treatment with enhanced external couterpulsation. Retina 2004, 24: 541-547.
12. Applebaum RM, Kasliwal R, Tunik PA, et al.: Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow. AM Heart J 1997, 133:611-615.
13. Hilz MJ, Werner D, Marthol H, et al.: Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. Eur J Clin Invest 2004, 34:385-391.
14. Werner D, Trägner P, Wawer A, et al.: Anhanced external couterpulsation: a new techique to augment renal function in liver cirrhosis. Nephrol Dial Transplant 2005, 20:920-926.
15. Wu G, Du Z, Hu C, Zheng Z, et al.: Angiogenic effects of long-term enhanced external couterpulsation in a dog model of myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006, 290:248-254.
16. Jacobey JA, Taylor WJ, Smith GT, et al.: A new therapeutic approach to acute coronary occlusion. Am J Cardiol 1963, 11: 218-227.
17. Kho S, Liuzzo J, Suresh K, et al.: Vascular endothelial growth factor and atrial natriuretic peptide in enhanced counterpulsation [abstract 561]. Abstract presented at the 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, Ontario, Canada; June 21-24, 2000.
18. Masuda D, Nonara R, Kataoka K, et al.: Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. Circulation 2001, 104 (17 Suppl II): 444.
19. Werner D, Michelson G, Harazny J, et al.: Change in ocular blood flow velocities diring external counterpulsation in healthy volunteers and patients with atherosclerosis. Graefes Srch Clin Exp Ophtalmol 2001, 239: 599-602.

20. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, et al.: Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003, 41: 1761-1768.
21. Nicohols WW, Braith RW, Aggarwal R, et al.: Enhanced external counterpulsation decreases wave reflection amplitude left ventricular afterload and systolic stress in patienta with refractory angina [abstract]. J Am Coll Cardiol 2004, 43 (5 Suppl A): 307A.
22. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al.: Enhanced external counterpulsation improved exersis-induced myocardial ichemia and improved left ventricular diastolic filing in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001, 37: 93-99.
23. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al.: Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by 13N-ammonia positron emission tomography. Eur Heart J 2001, 16:1451-1458.
24. Tartaglia J, Stenerson J Jr, Charney R, et al.: Exercise capability and myocardial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation. Clin Cardiol 2003, 26: 287-290.
25. Stys TP, Lawson WE, Hui JG, et al.: Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 2002, 89: 822-824.
26. Michaels AD, Raisinghani A, Soran O, et al.: The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: a single blind multicenter pilot study [abstract]. J Am Coll Cardiol 2004, 43 (5 Suppl A): 308A.
27. Bonetti PO, Gadasalli SN, Lerman A, et al.: Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. Mayo Clin Proc 2204, 79: 690-692.
28. Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS, et al.: A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation [abstract]. Circulation 1999, 100: I-832.
29. Qian X, Wu w, Zheng ZS, et al.: Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease [abstract]. J Heart Dis 1999,1:193.
30. Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC,et al.: Enhancedexternal counterpulsation acutely increases blood and platelet cGMP [abstrsct], Circulation 2003. 108 (17 Suppl IV):589.
31. Masuda D, Fujita M, Nohara R, et al.: Improvement of oxygen metabolism in ischemic myocardium as a result of enhanced external counterpulsation with heparin pretreatment for patients with stable angina. Heart Vessels 2004, 10:59-62.
32. Gorscan J Ill, Crawford L, Soran O, et al.: Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure [abstract]. J Am Coll Cardiol 2000, 35 (2 Suppl A):203A.
33. Grayson D,de Jong A, Ochoa A, et al: Oxygen consumption changes during EECP treatment in patients with and without coronary artery disease. Med Sci SportsExerc, 2004, 36 (Suppl):S214.
34. Lawson WE, Silver MA, Kennard L, et al.: Angina patients with diastolic or systolic heart failur demonstrte comparable immediate and one year benefit from enhanced external counterpulsation. J Card Fail 2003, 9:S107.
35. Soran O, Kennard ED, Kelsey S, et al.: Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular disfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). Congest Heart Fail 2002, 6:297-302, 312.
36. Soran O, Kennard ED. Kfoury B, et al.: Two year clinical outcomes. After enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction. (Report from the International EECP Patient Registry (IEPR). Fm J Cardiol 2006, 97:17-20.
37. Soran O, Fleishman B, Demarco T, et al.: Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. Congest Heart Fail 2002, 8:204, 227.

Влияние усиленной наружной контрпульсации на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца*

Эндрю Д. Майклз, доктор медицинских наук, магистр прикладных наук (a)**, Брэдли Э. Барт, доктор медицинских наук(b), Томас Пинто, доктор медицинских наук(c), Джеймс Лафферти, доктор медицинских наук(d), Гордон Фанг, доктор медицинских наук, магистр в области общественного здравоохранения(e), Элизабет Д. Кеннард, доктор наук (f)

a - Отделение Кардиологии, Университет Юты, Солт-Лэйк-Сити, штат Юта, США
b - Медицинский центр Округа Хеннепин, Минеаполис, штат Минессота, США
c - Центр усиленной наружной контрпульсации, Питтсбург, штат Филадельфия,США
d - Больница Университета Стейтен Айленд, Стейтен Айлэнд, Нью-Йорк, США
e - Университет Калифорнии при Медицинском Центре Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния, США
f - Отделение Эпидемиологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, штат Филадельфия, США
Получена 31 января 2007 г., принята 24 апреля 2007 г.

* Данное исследование было спонсировано корпорацией Вазомедикал, Вестбери, штат Нью-Йорк.
** В соавторстве. Тел.: +1 801 581 2572; факс.+1 801 581 7735. Электронный адрес: andrew.michaelis@hsc.utah.edu

Резюме

Предпосылки и цель: Мы предположили, что улучшение симптомов от проведения усиленной наружной контрпульсации (УНКП) связано с улучшением вариабельности сердечного ритма.

Методы: В это проспективное многоцентровое исследование включили 27 пациентов со стенокардией, которые прошли 48-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ исходно, сразу же после 35 часов УНКП, и через 1 месяц. Первичные конечные точки включали в себя изменения временных и частотных параметров вариабельности сердечного ритма.

Результаты: Двадцать четыре пациента прошли полный курс УНКП терапии и 3 амбулаторных мониторирования ЭКГ. Сразу после УНКП значимых изменений временных параметров вариабельности сердечного ритма выявлено не было. У пациентов моложе 65 лет, а также с сердечной недостаточностью, после УНКП было выявлено улучшение в динамике стандартного отклонения интервалов RR нормальных синусовых комплексов (p=.02). Хотя частотные показатели вариабельности ритма сердца не изменились в целом в группе, у пациентов с сахарным диабетом, было выявлено уменьшение дневной мощности низкочастотного диапазона (p=.016).

Выводы: После проведения УКНП не выявлено значимых изменений временных и частотных показателях вариабельности ритма сердца. У больных сахарным диабетом было выявлено уменьшение низкочастотной составляющей спектра частот, что ассоциировано со снижением смертности.

© 2007 г. Опубликовано корпорацией “Эльзевир”.

Введение

По подсчетам около 13 миллионов американцев страдают от коронарной болезнью сердца, которые вызывают больше случаев летальных исходов и инвалидности, а также являются причиной большего числа экономических потерь, чем любая другая группа болезней. Хотя больше чем 6,4 млн пациентов со стенокардией может быть оказана медикаментозная помощь, существуют также и те, кому требуется инвазивная реваскуляризация с чрескожным коронарным вмешательством и/или операция аортокоронарного шунтирования. Несмотря на значительные достижения в

развитии медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии лечения, многие пациенты до сих пор страдают ослабляющей хронической стенокардией.

УНКП – это технология неинвазивной контрпульсации, которая, как было показано, уменьшает количество приступов стенокардии, продлевает время до развития стресс-индуцированной ишемии, и улучшает качество жизни больных с симптоматической стабильной стенокардией. В 1995 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами разрешило использовать терапию УНКП в случаях стабильной и нестабильной стенокардии, при остром инфаркте миокарда и кардиогенном шоке, а в 2002 г. – в случаях застойной сердечной недостаточности. Центр государственного медицинского обслуживания и медицинских услуг одобрил применение УНКП в случаях с больными стенокардией, которым не помогала медикаментозная терапия, но которые по каким-либо причинам не были готовы к проведению чрескожной и/или хирургической коронарной реваскуляризации.

Физиологический механизм получения положительных результатов от проведения УНКП остается неясным. Обсуждаются такие механизмы, как стимуляция развития коллатерального коронарного кровотока, ангиогенез, эффект тренировки, а также улучшение функции эндотелия, однако эти механизмы полностью не доказаны. Мы предположили, что лечение с увеличением диастолического артериального давления может модулировать каротидные барорецепторы, в результате чего улучшить баланс автономного коронарного тонуса. Если симпатический тонус вегетативной нервной системы будет снижен, в результате коронарная вазодилатация может вызвать увеличение коронарного кровотока и увеличение коллатерального коронарного кровотока.

Вариабельность сердечных ритма (ВРС) тщательно изучалась как неинвазивный маркер автономного тонуса, и было доказано, что ВРС обеспечивает прогностические данные для пациентов, перенесших инфаркт миокарда и пациентов с сердечной недостаточностью. Другие кардиологические вмешательства, такие как β-блокаторы и бивентрикулярная стимуляция, улучшали автономный тонус у пациентов с ИБС. Мы хотели проверить гипотезу о том, что УНКП может улучшить автономную регуляцию. Мы провели проспективное, многоцентровое исследование, включающее серийное амбулаторное мониторирование ЭКГ больных до и после лечения УНКП для выявления изменений временных и частотных показателях ВРС.

Методы

Пациенты исследования

В этом проспективном, многоцентровом исследовании приняли участие взрослые субъекты, проходившие терапию УНКП по поводу рефрактерной стенокардии. Пациенты включались в 4 центрах УНКП, находящихся в США. Все пациенты страдали хронической стабильной стенокардией вследствие ИБС, выявленной при коронарной ангиографии или неинвазивными эхокардиографическимим или сцинтиграфическимим нагрузочными тестами. Критериями исключения были: дисфункция синусового узла вследствие синдрома слабости синусного узла, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, брадикардия с необходимостью электрокардиостимуляции, пересадка сердца, коронарная реваскуляризация в последние 6 месяцев или терапия УНКП в прошлом. Пациенты с противопоказаниями к УНКП в исследование не включались, а именно, пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью, тяжелой или умеренной аортальной недостаточностью, инфарктом миокарда в последние 2 недели, частой желудочковой эктопией (>10 ранних желудочковых комплексов в минуту), симптоматической болезнью периферических сосудов, не поддающейся контролю артериальной гипертензией (>180/110 мм. рт. ст.), геморрагическим диатезом, а также беременные.

Дизайн исследования

В период проведения исследования было нежелательно изменять фармакотерапию. Хотя классы принимаемых лекарств были зафиксированы, их дозы были не известны. За неделю до начала терапии УНКП испытуемые проходили 48-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ с регистрацией на кассетный рекордер Royinn 151 (Биомедициниские Системы, Сент Луис, Миссури). После этого пациенты проходили 35-часовой курс терапии УНКП в виде ежедневных часовых процедур, 5 дней в неделю, в течение 7 недель. Сразу же после прохождения терапии УНКП, а также по прошествии 1 месяца, повторяли 48-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ. Про-

токол исследования был одобрен наблюдательным советом института в каждом из 4 центров исследования, а все участники письменно подтвердили свое информированное согласие.

Анализ данных холтеровского мониторирования ЭКГ

Количественный анализ проводился лаборантом, не имеющим доступа к клиническим данным или хронометражу рекордера, с использованием сканирующего устройства DelMar модели 563 при частоте отсчетов 128 Гц с аналоговой ленты (Биомедицинские системы). Интерполирующая функция сверяла каждый интервал в анализе потока интервалов RR со следующим для того, чтобы определить наличие условий для интерполяции интервалов RR. Эти условия могут возникать из-за устранения экстрасистол или артефактов. Экстрасистолы и области артефакта были интерполированы после достижения предела интерполяционного коэффициента более чем 1.8 раз по сравнению с предыдущим интервалом. Для временного анализа были определены стандартное отклонение нормальных RR интервалов (SDNN, миллисекунды), стандартное отклонение средних значений нормальных интервалов RR 5-минутных сегментов (миллисекунды), и квадратный корень среднего квадратического отклонения между соседними интервалами RR (миллисекунды). Дневной (с 7 утра до 10 вечера) и ночной (с 10 вечера до 7 утра) частотный анализ были проведен с вычислением среднего значения мощности (квадратные миллисекунды) в низко-(0.04-0.15 Гц) и высокочастотных (0.15-0.40 Гц) диапазонах. Частотные переменные были зарегистрированы с пятиминутными интервалами с выводом среднего почасового значения. Нормализованная низкочастотная мощность была определена по формуле (низкая x 100)/(низкая+высокая).

Статистический анализ

В статистический анализ включили только тех пациентов, которые полностью завершили курс терапии УНКП и прошли 3 холтеровских мониторирования ЭКГ. Данные представлены в виде процентов для качественных переменных или как средние значения и стандартные отклонения для количественных переменных. Анализ повторных измерений был использован для оценки значимости изменений данных холтеровского мониторирования в динамике по времени: от исходных данных, после УНКП и через 1 месяц. Для ассиметричных данных повторяющихся показателей применялась статистика Фридмана. Анализ с помощью парных критериев использовался для сравнения исходных данных с данными, полученными после проведения терапии УНКП, а также исходных данных с данными, полученными через 1 месяц. При анализе результатов данного пилотного исследования не использовалась процедура статистического множественного сравнения. Множественная линейная регрессия использовалась для определения предикторов SDNN. Объем выборки был вычислен с использованием следующих переменных: 22 участника имели 90% мощности для выявления 20% изменения среднего временного параметра ВРС от исходных данных к данным, полученным после УНКП терапии с двусторонним значением α 0.5. Двусторонние значения P менее .05 определялись как значимые.

Результаты

Исходные характеристики

Из 27 пациентов, включенных в исследование, 24 прошли полный курс терапии УНКП и 3-кратное Холтеровское мониторирование, сформировав группу для анализа. Исходные клинико-демографические характеристики представлены в таблице 1 и являются типичными для пациентов, в настоящее время проходящих терапию УНКП для лечения хронической стенокардии. Девять пациентов (38%) были старше 65 лет. Две трети пациентов страдали стенокардией III ФК, в то время как одна 1/3 – стенокардией IV ФК. Десять пациентов имели сахарный диабет, 6 страдали сердечной недостаточностью. Только у одного пациента было сочетание сердечной недостаточности и сахарного диабета. Ни один из пациентов не считался подходящим кандидатом для проведения хирургической реваскуляризации. Принимаемые лекарства включали β-блокаторы (88%), ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (65%), блокаторы ангиотензинных рецепторов (52%), блокаторы кальциевых каналов (52%), и гиполидемические средства (96%).

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики (кол-во = 24).

Переменная	Значение
Возраст ± стандартное отклонение, г	62±10
Мужчины, кол-во(%)	17(71%)
3-сосудистое поражение, кол-во(%)	18(76%)
Гипертензия, кол-во(%)	21(88%)
Дислипидемия кол-во(%)	21(88%)
Диабет, кол-во(%)	10(44%)
Сердечная недостаточность, кол-во(%)	6(25%)
Фракция выброса левого желудочка ≤40%, кол-во(%)	5(21%)
Курящие, кол-во(%)	3(13%)
Предшествующее чрескожное коронарное вмешательство, кол-во(%)	21(88%)
Предшествующее аортно-коронарное шунтирование, кол-во(%)	15(63%)
Предшествующий инфаркт миокарда, кол-во(%)	15(63%)

Клиническая реакция на УНКП

Средняя продолжительность прохождения лечения - 37±5 часов УНКП. Во время курса УНКП, а также через 1 месяц, не было выявлено никаких нежелательных явлений. После проведения терапии у 5 пациентов не было стенокардии, у 16 (67%) была стенокардия I - II ФК, у 2-х – стенокардия III ФК, и у 1-го – IV ФК. После прохождения терапии количество приступов стенокардии в неделю снизилось на 9.1±7.9 (p.<001). У 22 пациентов (91%) ФК стенокардии снизился на 1 и более. После терапии не было изменений в фармакотерапии. Во время исследования снизилась частота приема β-блокаторов с 90% до 86%, нитратов пролонгированного действия – с 90 до 79%, увеличился прием ингибиторов ангиотензин-I-конвертирующего фермента с 70 до 77%, гиполипидемических средств – с 90% до 100% (все показатели P= не значимы).

Стандартные результаты холтеровского мониторирования

Для каждой из трех 48-часовых записей, как минимум 47 часов были включены в так называемый безартефактный анализ данных. Средняя, минимальная и максимальная ЧСС не изменялись в течение 3-х исследований. Среднее количество наджелудочковых экстрасистол и эпизодов наджелудочкой тахикардии не изменилось. Не было различий в частоте ЖЭС: медиана 0.48 (межквартильный разброс, 0.10-1.5) при первом исследовании, медиана 0.48 (межквартильный разброс, 0.03-3.2) после УНКП, и медиана 0.53 (межквартильный разброс, 0.08-4.4) через 1 месяц (p=.73). Не выявлено динамики в частоте возникновения желудочковых куплетов или желудочковой тахикардии между 3 исследованиями Также не было приступов атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени.

Таблица 2. Временные показатели ВРС с использованием SDNN (миллисекунды).

Группа	кол-во	Исходные	После УНКП	После 1 мес.	Pa	Pb	Pc
Все пациенты	24	101±27	106±33	102±31	.53	.27	.82
До 65 лет	15	97±30	110±35	100±31	.08	.02	.57
После 65 лет	9	107±19	100±31	105±33	.77	.45	.81
Без диабета	14	108±26	117±28	109±34	.18	.06	.75
Сахарный. Диабетом	10	90±26	85±24	90±25	.71	.43	.95
Без ХСН.	18	107±26	108±36	107±33	.99	.89	.98
С ХСН.	6	81±27	101±26	86±22	.12	.02	.53

У одного пациента зарегистрированы приступы депрессии ST-сегмента в каждом из 3-х исследований без значительного изменения длительности или тяжести приступов снижения ST-сегмента после терапии.

Временные параметры ВРС

В целом SDNN составляло 101±27 исходно, 106±33 сразу после терапии УНКП и 102±31 через 1 месяц (P=.53; Таблица 2, рис. 1). Равно как и не было изменений в средних интервалах RR 5-минутных сегментов (90+26 – исходно, 91±35 после терапии, 93±33 после 1 месяца; P=.62) или среднем квадратическом отклонении интервалов RR (21±7 исходно, 24±4 после УНКП, 21±6 после 1 месяца, P=.81).

Исходное SDNN было ниже у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом (Таблица 2). В подгруппе пациентов с сердечной недостаточностью сразу же после прохождения терапии было зафиксировано улучшение SDNN (101±26), по сравнению с исходными (81±27; P=.02). Однако, через 1 месяц показатели вернулись к исходным. Подобный эффект наблюдался в случае с пациентами моложе 65 лет. Основываясь на исходных данных или данных, полученных после терапии, не было зафиксировано никаких изменений в SDNN ни до ни после терапии УНКП. Множественный регрессионный анализ показал, что диабет и сердечная недостаточность являются статистически значимыми независимыми маркерами сниженного SDNN всех точках исследования.

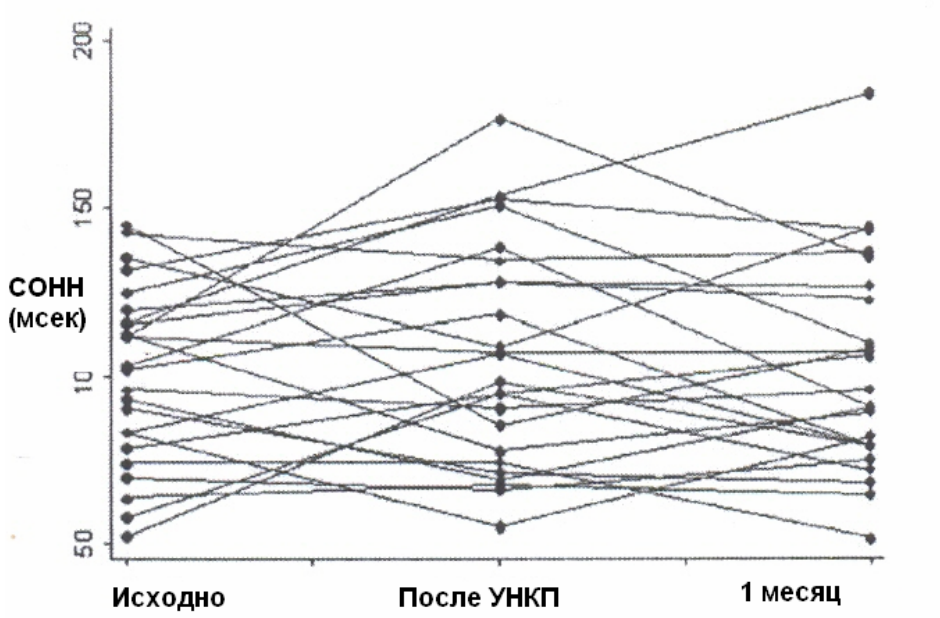


Рис. 1 Временные показатели SDNN (СОНН) (миллисекунды): исходные данные, данные после терапии УНКП и через 1 месяц.

Частотные характеристики ВРС

Во всей группе после терапии УНКП наблюдалось умеренное нестатистическое повышение нормализованной дневной мощности в низкочастотном диапазоне, и это повышение в большинстве случаев сохранялось на протяжении 1 месяца. Подобный паттерн наблюдался в нормализованном отношении низких к высоким частотам (Таблица 3, Рис. 2А). Значимых изменений в ночных нормализованных параметрах ВРС выявлено не было.

У пациентов, страдающих диабетом, в каждом из 3 исследований наблюдали сниженную нормализованную дневную мощность низкочастотного диапазона, по сравнению с теми, кто диабетом не страдал (P<.05, Таблица 3). В случае с больными диабетом наблюдалось значительное увеличение дневной нормализованной мощности в низкочастотном диапазоне (P=.016) и соотношения низких и высоких частот (P=.53) в сравнении исходными данными и данными, полученными после терапии УНКП (Рис. 2В). У пациентов с сердечной недостаточностью не было выявлено значительных изменений в частотных параметрах ВРС (Рис. 2С).

Обсуждение

В данном исследовании УНКП ассоциировалось с уменьшением частоты и тяжести стенокардии. Несмотря на то, что в целом не выявлено влияния на автономный тонус согласно временному анализу, у пациентов моложе 65 лет и пациентов с сердечной недостаточностью выявлено значимое увеличение ВРС сразу после терапии УНКП. У пациентов, страдающих диабетом, было выявлено значительное увеличение низкочастотной составляющей мощности спектра частот ВРС сразу после терапии УНКП, в то время как в частотных параметрах ВРС у пациентов с сердечной недостаточностью изменений не наблюдалось. Отсутствие значимых общих изменений временных и частотных параметров ВРС дает возможность предположить, что улучшение автономный тонус не играет существенной роли в уменьшении симптомов после терапии УНКП. Возможно, что у подгруппы пациентов, например, больных диабетом или сердечной недостаточностью, после прохождения терапии УНКП улучшилась ВРС.

ВРС является неинвазивным маркером симпатического тонуса и вагусной модуляции RR интервалов. Увеличение симпатической стимуляции отражает снижение ВРС и связана с неблагоприятным прогнозом и увеличением неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и популяции в целом.

Таблица 3 Нормализованные временные параметры ВРС для всей группы (n =24), группы сахарного диабета (n=10), и группы сердечной недостаточности (n=6)

Переменная	Дневное измерение			P	Ночное измерение			P
	Исх.	П. т.	П. м.		Исх.	П. т.	П. м.	
Вся группа(24)								
Нормализ. НЧ	59+17	63+17	64+12	.28	56+18	58+14	58+14	.52
Соотн. НЧ/ВЧ	2.7+1.9	3.1+2.0	3.0+1.9	.41	2.6+1.6	2.6+1.6	2.5+1.2	.91
Страд. диаб.(10)								
Нормализ. НЧ	51+16**	59+9 **	57+**	.08	49+21	56+13	55+14	.52
Соотн. НЧ/ВЧ	1.7+0.9**	2.1+0.7	1.9+0.7	.20	1.9+1.5	2.2+0.9	2.2+1.1	.70
Страд. серд. недост.(6)								
Нормализ. НЧ	55+21	65+15	65+15	.41	54+20	56+19	61+14	.66
Соотн. НЧ/ВЧ	2.3+1.5	3.5+2.1	2.9+1.8	.33	2.3+1.7	2.8+2.5	2.8+1.3	.76

НЧ- низкая частота, ВЧ-высокая частота

*P=.016 (дневная низкая частота от исходных данных к данным, полученным после терапии УНКП) и P=.053(от исходных данных к данным, полученным по прошествии 1 месяца)

** P<.05 тестирование страдающих диабетом в сравнении с не страдающими диабетом

*** P=.051(дневная НЧ/ВЧ от исходных данных к данным, полученным после терапии УНКП) и P=.19(от исходных данных к данным, полученным по прошествии 1 месяца)

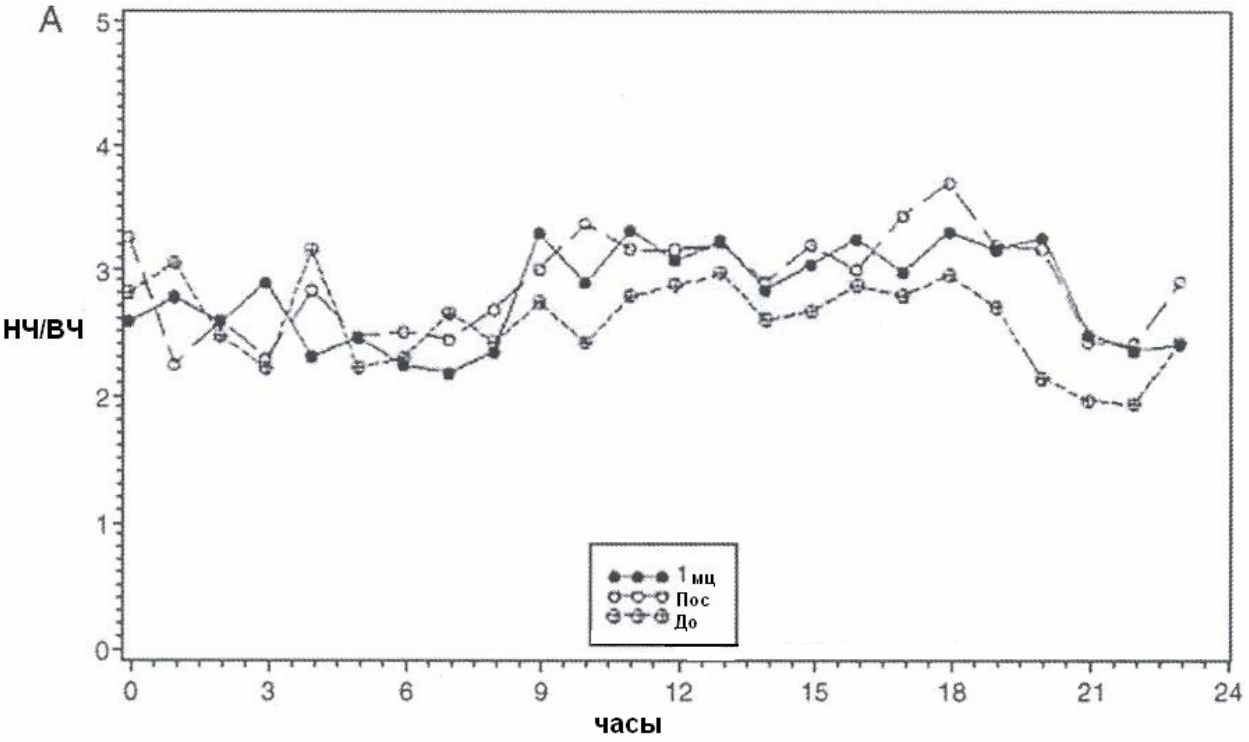
Различные виды вмешательства, используемые в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, например, β -блокаторы, бивентрикулярная стимуляция, дигоксин и физические нагрузки[18], увеличивают ВРС. Спорным остается вопрос о влиянии на ВРС ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента. УНКП вызывает значительное увеличение центрального диастолического артериального давления и снижение центрального систолического артериального давления. Данные изменения могут быть связаны с изменениями автономного тонуса. Мы предположили, что УНКП терапия может улучшить автономную модуляцию, и привести к увеличению временных параметров ВРС. Наши данные не подтверждают данную гипотезу. Однако мы действительно зарегистрировали увеличение дневной нормализованной мощности в низкочастотном диапазоне и снижение нормализованной мощности в высокочастотном диапазоне ВРС у пациентов с диабетом. Исследования показали, что низкочастотная составляющая ВРС, прежде всего, отражает симпатическую модуляцию, в то время как высокочастотная ИЧС отражает парасимпатическую модуляцию. Последнее исследование показало, что сниженные уровни дневной нормализованной высокочастотной составляющей спектра ВРС связаны со снижением смертности среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наблюдаемое снижение в нормализованных высокочастотных параметрах ВРС после УНКП терапии может быть связано с лучшими исходами у этих пациентов. Эти

наблюдения основаны на группе пациентов, у которых ВРС сохранилась на уровне исходных и не должны обобщаться со случаями с чрезмерно сниженной ВРС.

Существует несколько причин, которые ограничивали возможность обнаружения изменений временных параметров ВРС. В первую очередь, 88% пациентов были прописаны β-блокаторы. Этот высокий уровень применения β -блокаторов мог снизить симпатическое передачу сигналов, вследствие чего дальнейшее улучшение с под действием терапии было трудноразличимо. β - блокаторы ассоциируются с увеличением ВРС у здоровых людей [27] , пациентов с сердечной недостаточностью, с теми, кто недавно или давно перенесли инфаркт миокарда, а также у пациентов со стабильной ИБС.

Во-вторых, улучшение автономного тонуса после УНКП терапии труднодостижимо в случаях с пациентами, у которых ВРС близка к ВРС, зафиксированной у населения в целом. Среднее SDNN в этой изученной группе (101 миллисекунда) подобно показателю группы из 2501 пациентов, участвовавших в Фрамингамском исследовании, вычисленного из среднего временного анализа 94 мин. (91 миллисекунда у мужчин, 86 – у женщин). Высокое SDNN, более 100 миллисекунд, было связано с благоприятными результатами. Уи и другие провели 24-часовое холтеровское исследование у 64 пациентов с дилатационной кардиомиопатией. SDNN меньше 50 миллисекунд было связано с прогрессирующей сердечной недостаточностью и снижением работоспособности левого желудочка. В исследовании 433 пациентов с симптомами сердечной недостаточности I - III ФК, SDNN меньше 50 миллисекунд было связано с 51% смертностью в последующие 482 дня, в то время как показатель выше 100 миллисекунд был связан с 6% уровнем смертности. Другие исследователи неоднократно выявляли, что SDNN меньше 100 миллисекунд у пациентов с сердечной недостаточностью независимо связан с вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

У данного исследования несколько недостатков. Во-первых, небольшой размер выборки. Мы пересчитали размер выборки, требуемый для 20% улучшения SDNN, используя экспериментальное стандартное отклонение 27 миллисекунд. Используя двустороннее α 0.5, это исследование с 95 % вероятностью определяло это изменение у 24 пациентов исследования. Далее, мы могли снизить возможность определить улучшение ВРС в этой популяции с нормальной ВРС перед УНКП.



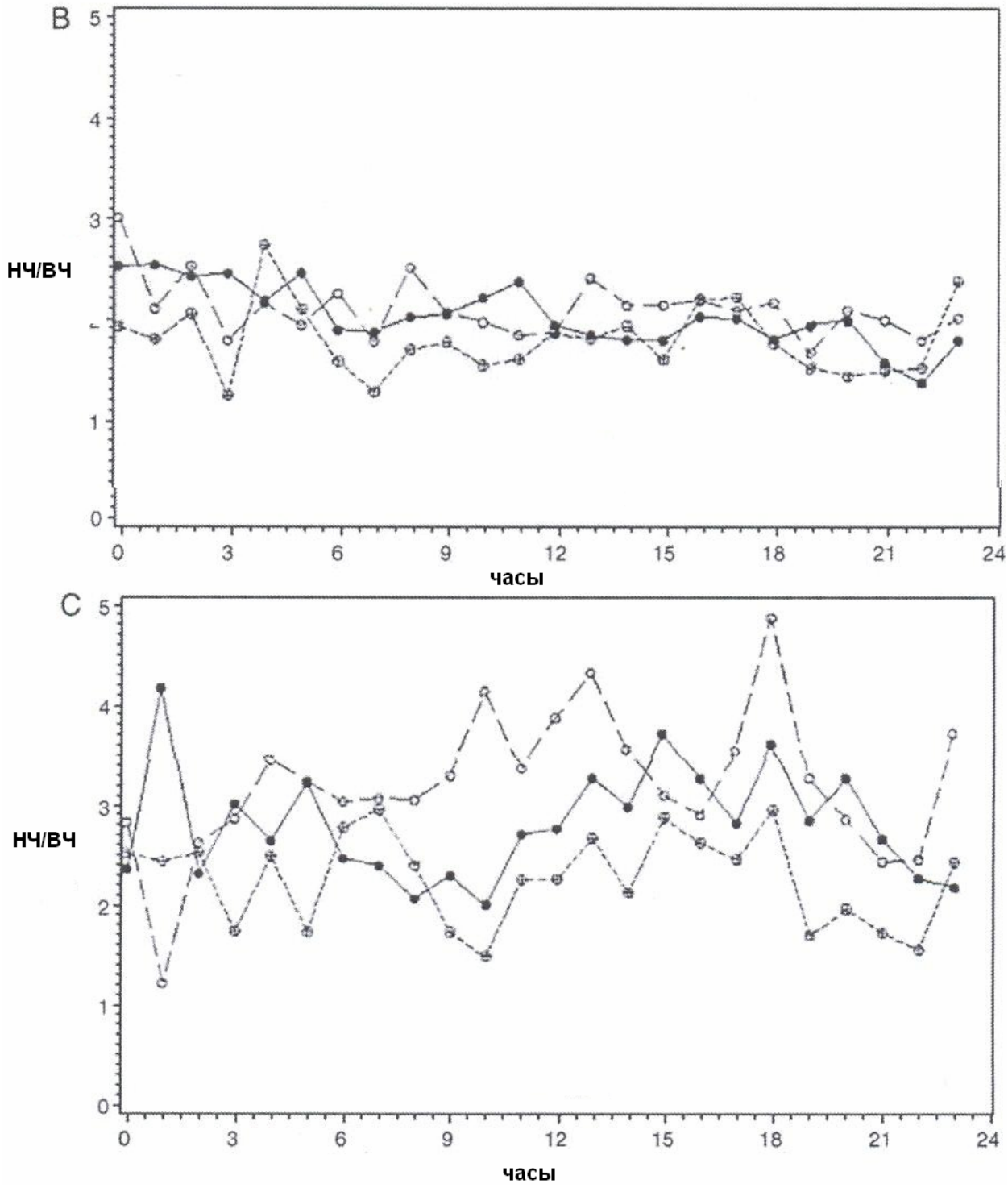


Рис. 2. Частотный показатель соотношения низких и высоких частот ИЧС у всей группы(А), у больных диабетом (В) и у страдающих сердечной недостаточностью (С).

Использование сканирующего устройства Холтера DelMar модели 563 и программ для детектора RR интервалов, могло ограничивать точность детектирования равномерных RR. Использование уточняющего интерполяционного коэффициента 1.8 могло исключить важную информацию о паттерне частоты сердечных сокращений. Это исследование не имело возможности оценить изменения в коэффициенте смертности, госпитализации с сердечной недостаточностью и случаях инфаркта миокарда.

Заключение

УНКП терапия снизила частоту и тяжесть стенокардии у пациентов со стабильной ИБС без изменений временных параметров ВРС. У пациентов моложе 65 лет и у пациентов с сердечной недостаточностью сразу после прохождения УНКП было выявлено улучшение временных параметров ВРС. Во всей группе после прохождения УНКП не было выявлено значительных изменений в частотного диапазона ВРС. У страдающих диабетом сразу после УНКП было выявлено увеличение нормализованного низкочастотного компонента. Эти изменения не были повторно зафиксированы через 1 месяц. Увеличенная мощность низкочастотного спектра была связана со сниженным уровнем летальных сходов у переживших инфаркт миокарда. Из-за отсутствия улучшений в показателях ВРС в низкочастотном и высокочастотном диапазонах во всей группе, маловероятно, что антиангинальные свойства УНКП могут быть отнесены к улучшению автономного тонуса.

Список литературы

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2005 update. Dallas (Tex): American Heart Association; 2004.
2. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. Clin Cardiol 2000;23:254.
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exerciseinduced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999;33:1833.
4. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. J Investig Med 2002;50:25.
5. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:1761.
6. Bonetti PO, Holmes Jr DR, Lerman A, Barsness GW. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? J Am Coll Cardiol 2003;41:1918.
7. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 1996;27:1053.
8. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, et al. Determinants of heart rate variability. J Am Coll Cardiol 1996;28:1539.
9. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. Circulation 1992;85:2073.
10. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. Am J Cardiol 1994;73:653.
11. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992;85:164.
12. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. J Am Coll Cardiol 1997;30:1009.
13. Burger AJ, Kamalesh M. Effect of beta-adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1999;83:596, A8.
14. Kolasinska-Kloch W, Furgala A, Laskiewicz J, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease receiving bisoprolol. Acta Cardiol 2004;59:203.
15. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. Circulation 2003;108:266.
16. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol 1999;34:912.

17. Vardas PE, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1998;12:47.
18. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:1626.
19. Bilge AK, Atilgan D, Tukek T, et al. Effects of amlodipine and fosinopril on heart rate variability and left ventricular mass in mild-tomoderate essential hypertension. Int J Clin Pract 2005;59:306.
20. Menezes Ada Jr S, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II–converting enzyme inhibitors. Arq Bras Cardiol 2004;83:169,165.
21. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, et al. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patients with heart failure. Am Heart J 2000;140:34.
22. Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. Circulation 2002;106: 1237.
23. Julien C, Chapuis B, Cheng Y, et al. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285: R834.
24. Stauss HM, Mrowka R, Nafz B, et al. Does low frequency power of arterial blood pressure reflect sympathetic tone? J Auton Nerv Syst 1995;54:145.
25. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, et al. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. Acta Physiol Scand 1995;155:267.
26. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, et al. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:13.
27. Cook JR, Bigger Jr JT, Kleiger RE, et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. J Am Coll Cardiol 1991;17:480.
28. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Nonselective betaadrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;36:1612.

Влияние наружной контрпульсации на больных с рефракторной стенокардией и дисфункцией левого желудочка в отделении неотложной помощи и при госпитализации

Ozlem Soran, MD, MPH, FESC; Elizabeth D. Kennard, RhD; Bradly A. Bart, MD; Sheryl F. Kelsey, PhD;

Исследовательский институт сердечно-сосудистых заболеваний, Медицинского Центра Университета Питсбурга; Департамент эпидемиологии, магистратуры Здравоохранения, Университета Питсбурга, Питсбург, PA; Медицинский Центр Графства Хенепин, Миниаполис, MN

Резюме

Пациенты с рефракторной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) очень сильно влияют на возможности здравоохранения в первую очередь из-за большого количества обращений в отделения неотложной помощи (ОНП) и госпитализаций. Терапия усиленной наружной контрпульсации возникла как альтернативное лечение пациентов со стенокардией и дисфункцией ЛЖ. Было доказано, что она улучшает клинические исходы и функцию ЛЖ. Улучшение симптомов и лабораторные данные этих пациентов, однако, необязательно связаны с сокращениями количества обращений в (ОНП) и госпитализаций. Это первое исследование, целью которого является оценка влияния терапии УНКП на количество обращений в ОНП и госпитализаций в течение 6-месячного наблюдения. В проспективное когортное исследование включено 450 пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ≤ 40%), которые прошли курс терапии УНКП по поводу рефракторной стенокардии. Клинические исходы, количество всех обращений в ОНП и госпитализаций в течение 6 месяцев перед терапией УНКП были сопоставлены с результатами, которые были получены при 6-месячном последующем наблюдении. Несмотря на неблагоприятный профиль риска, количество обращений в ОНП и госпитализаций у пациентов с рефрактерной стенокардией с дисфункцией ЛЖ сократилось при 6-месячном последующем наблюдении. Терапия УНКП кажется может предложить этой группе пациентов дополнительное эффективное воздействие. (CHF. 20074 13:36-40)©2007 Le Jacq

Поскольку население всех возрастов и клиницисты сегодня более информированы об улучшении возможностей ведения больных с острыми коронарными синдромами, количество пациентов с рефрактерной стенокардией и дисфункцией левого желудочка увеличивается неуклонно, и это ассоциируется с резким увеличением расходов органов здравоохранения. Достижения в области лечения острых коронарных синдромов посредством чрескожного коронарного вмешательства и хирургической реваскуляризации способствовали увеличению числа пациентов с тяжелой формой коронарной болезни сердца и дисфункцией левого желудочка. Количество пациентов перенесших реваскуляризацию увеличивается, а терапевтические альтернативы терапии тяжелой стенокардии ограничены. Ухудшение симптомов при невозможной механической реваскуляризации, обусловливают дополнительные посещения отделений неотложной помощи, госпитализациям и к увеличенным расходам и заболеваемости.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является способом лечения стенокардии, который идеально подходит для пациентов с тяжелой формой коронарной болезни сердца с симптомами, ограничивающими активность больных, и вместе с тем, с ограниченными возможностями для реваскуляризации.[2-3] УНКП уменьшает стенокардию и симптомы сердечной недостаточности (СН) у пациентов с дисфункцией левого желудочка, но ее влияние на необходимость обращения в отделения неотложной помощи (НП) и госпитализацию не ясно. Мы пытались оценить влияние УНКП на последующие обращения в отделения НП и госпитализацию пациентов с тяжелой стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), которые являлись членами реестра – Международный регистр пациентов УНКП (МРП). Методология регистра была описана ранее.[7]

Терапия УНКП - это неинвазивный аппарат вспомогательного кровообращения, состоящий из манжет, которые обертываются вокруг ног, а в них, в свою очередь, постепенно повышается

давление. Они управляются сигналами ЭКГ. Эта процедура вызывает гемодинамические эффекты аналогичные эффектам внутриаортальной баллонной контрпульсации.[8] Данная терапия была описана ранее.[2,9] Стандартный курс терапии УНКП состоит из 35 сеансов длительностью в один час.

Методы

Исследование включало пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ≤ 40% [ФВ]), которые прошли курс терапии УНКП от рефрактерной стенокардии, и идентифицированы во II фазе МРП (МРП-II). МРП зарегистрировал более 2900 последовательных пациентов, прошедших курс терапии УНКП по поводу стенокардии в 73 центрах США в течение 2002-2004-гг. Суть регистра состояла в том, что МРП-II собрал информацию о демографических показателях пациентов, анамнеза болезни, статусе коронарной болезни, качестве жизни, оцененного шкалой активности Дьюка (Duke Activity Status Index), и о количестве всех обращений в ОНП и госпитализаций в течение 6 месяцев перед УНКП. Индекс Дьюка - это стандартизованная оценка функционального статуса, которая связана со способностью переносить физические нагрузки и потреблением максимального количества кислорода.[10] Инструмент оценки качества жизни основывается на количественной системе баллов от 0 до максимального 58.2. Максимальные значения свидетельствуют об отсутствии каких-либо ограничений в физическом функционировании относительно самообслуживания, способности передвигаться, выполнять домашнюю работу, сексуальной активности или отдыха.

После начала терапии УНКП, проспективные данные о статусе стенокардии согласно классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний (CCSC), использовании медикаментов, качестве жизни и клинических побочных эффектах, включая все обращения в ОНП и госпитализации, были собраны. Клинические результаты и количество обращений в ОНП и госпитализаций в течение 6 месяцев перед терапией УНКП сравнили с результатами, полученными в течении последующих 6 месяцев с момента начала лечения УНКП. Все пациенты дали свое письменное согласие перед началом лечения. Протокол был утвержден Комиссией по рассмотрению руководства исследований и бюро соответствий Университета Питсбурга, а также исследование было утверждено Комиссией по рассмотрению каждого участвующего центра. Исследование соответствует принципам, описанным в Хельсинской Декларации.

Статистический анализ

Основные данные представлены для категорических переменных в виде долей - пропорций пациентов, а непрерывные переменные в виде средних и SD. Изменения в непрерывных переменных оценены парным критериям t теста. Число клинических эпизодов в течение 6-месячного наблюдения определены с помощью анализа выживаемости Каплан-Майера.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФВЛЖ ≤40% до УНКП терапии (n=450)

Возраст, средний ±SD, лет	69±11
мужской пол, %	81
инфаркт миокард в анамнезе, %	86
коронарное артериальное шунтирование, %	75
чрескожное коронарное вмешательство, %	69
гипертония, %	80
гиперлипидемия, %	92
курение, %	71
сахарный диабет, %	42
Атеросклероз периферических артерий, %	22
Анамнез застойной сердечной недостаточности, %	49
ФВ ЛЖ, среднее ±SD, %	30±8
по крайней мере, 1 посещение ОНП за 6 месяцев до УНКП, %	44
по крайней мере, 1 госпитализация за 6 месяцев до УНКП, %	58

LVEF – фракция выброса левого желудочка, EECP- усиленная наружная контрпульсация; CABG – коронарное артериальное шунтирование; PCI – чрескожная коронарная интервенция; ED – НП.

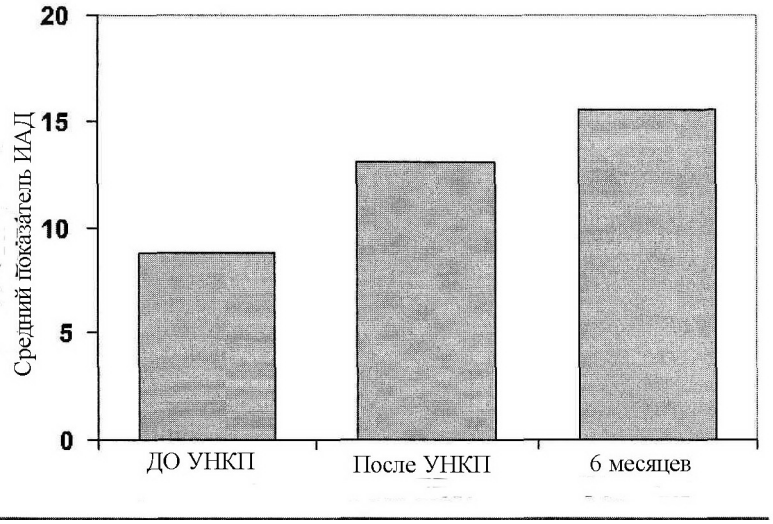


Рис 1. Индекс активности Дьюка (DASI) до усиленной наружной контрпульсации (УНКП), после УНКП, и спустя 6 месяцев.

Результаты

За период 2002-2004 МРП-II зарегистрировал 2917 пациентов. У 450 пациентов была рефрактерная стенокардия, дисфункция ЛЖ и полные данные по обращениям в ОНП и госпитализации перед началом лечения УНКП. Эти данные включили в исследование. 81% пациентов предоставили данные через 6 месяцев последующего наблюдения.

Средний возраст пациентов составил 69 ± 11 лет; продолжительность коронарной болезни была 13,8 ± 9,5 лет. Согласно распространенности и тяжести поражения артерий, дисфункции ЛЖ, сопутствующим заболеваниям, предыдущим интервенциям, и соотношением между риском и пользой, 98% пациентов не выбрали кандидатами для реваскуляризации. У 93% пациентов наблюдалась тяжелая стенокардия (III-IV ФК) и у 50% пациентов была СН. Выявлена высокая частота встречаемости факторов риска: 81% семейный анамнез раннего атеросклероза. Средняя ФВ ЛЖ составила 30% ± 8%, которая не была особенно низкой для популяции ФВ в контексте исследований СН. Сорок четыре процента больных, по крайней мере, 1 раз обращались в ОНП в течение 6 месяцев до терапии УНКП, а 58% хотя бы 1 раз был госпитализирован. (Таблица I). Качество жизни было низким, средняя оценка ИАД составляла 9,9±8,6 в начале исследования.

Пациенты прошли курс лечения УНКП в среднем 31,2±10,0 час, а 78% пациентов прошли полный курс терапии – 35 часов. 8% - приостановили курс лечения из-за клинического случая, 14% - приостановили лечение по собственному желанию. Коэффициенты основных неблагоприятных кардиологических событий (MACE) (инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования [ОКШ], чрескожное коронарное вмешательство (ЧТКВ), смерть), возникших во время курса терапии УНКП, составили 0,7%, 0,4%, 1,4% и 0,0%, соответственно, общий показатель MACE составил 1,8%. Обострение СН или появление СН de novo наблюдалось у 2,6% пациентов (Таблица II).

После окончания курса терапии УНКП у 72% пациентов стенокардия уменьшилась по меньшей мере на 1 класс, у 19% стенокардия отсутствовала, и только у 2% наблюдали увеличение класса стенокардии (P<,001). Среднее количество еженедельных приступов стенокардии уменьшилось на 7±14 с 11,4±16,9 до 3,8±10,9 (P<,001). Из тех, кто принимал нитроглицерин, как требовалось в начале исследования, 43% прекратили его использование после терапии УНКП. Качество жизни, по оценке ИАД, улучшилось в среднем на 4,8±9,0, от 9,9±8,6 до 14,8±11,0 (P<,001) (рисунок 1).

Через 6 месяцев после начала терапии УНКП, ФК стенокардии, качество жизни и использование нитроглицерина остались на том же уровне (Рисунок 2). Через 6 месяцев показатели MACE включали 5,3% смертей, 1,9% инфаркт миокарда, 0,5% операция КШ и 3,7% чрескожного коронарного вмешательства интервенции, общий показатель MACE составил 10,6%, обострение СН или появление СН выявлено у 3,1% пациентов. Доля пациентов, обратившихся в ОНП, по крайней мере, 1 раз за 6 месяцев после начала лечения составила 11,8%, а доля пациентов, которые хотя бы 1 раз были госпитализированы, составила 23,5% (Рисунок 3). Среднее количество обращений в

ОНП каждого пациента уменьшилось с 0,9±4,0 перед началом УНКП до 0,2±0,7 через 6 месяцев (P<,001), а количество госпитализаций сократилось с 1,1± до 0,3±0,7(P<,001).

Использование β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, антитромбоцитарных средств, диуретиков и гиполипидемических средств не изменялось (Таблица III).

Таблица 2. Неблагоприятные события у пациентов с LVEF ≤40% во время лечения УНКП*

Инфаркт миокарда (ИМ)	
CABG	0.7
PCI	0.2
MI/ CABG / PCI	1.2
Не стабильная стенокардия	1.8
Застойная сердечная недостаточность	4.8
Нарушения кожного покрова	4.9
Опорно-двигательный аппарат	4.3

LVEF фракция выброса левого желудочка; УНКП, усиленная наружная контрпульсация; CABG, операция коронарного шунтирования; и PCI, чрескожная коронарное вмешательство. *Показатели представлены в процентах.

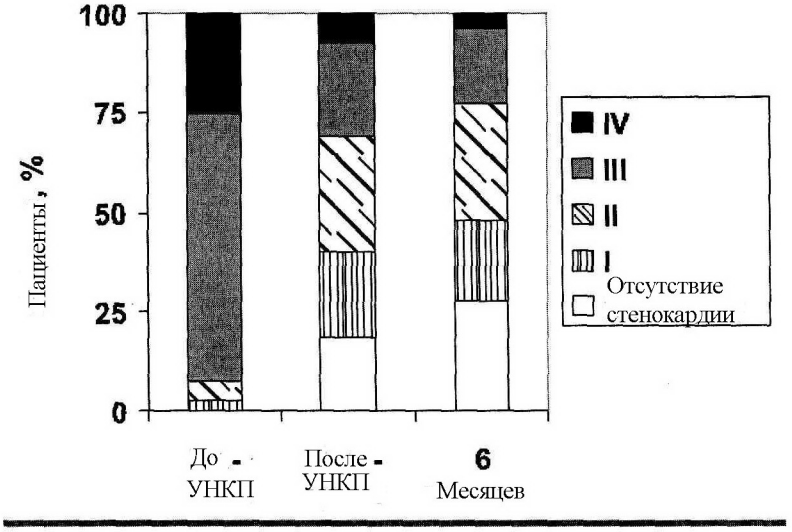


Рис 2. Класс стенокардии до начала терапии усиленной наружной контрпульсации (УНКП), после УНКП и через 6 месяцев.

Обсуждение

В данном исследовании сравнили количество случаев госпитализации и обращений в ОНП в течение 6 месяцев после терапии со случаями госпитализации и обращений в ОНП в течение 6 месяцев до начала терапии у тех же самых пациентов.

Данная группа пациентов с рефрактерной стенокардией и дисфункцией ЛЖ характеризуется диффузным многососудистым поражением коронарных артерий, высокой распространенностью факторов риска коронарной болезни и тяжелой стенокардией, толерантностью к проводимой терапии. Кроме того, они не подлежат традиционной инвазивной реваскуляризации[11]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что терапия УНКП хорошо переносится пациентами с тяжелой стенокардией и дисфункцией ЛЖ, у большинства пациентов наблюдалось долгосрочное улучшение симптомов стенокардии и качества жизни. Данные этого наблюдения сопоставимы с результатами рандомизированного контролируемого исследования и несколькими проспективными исследованиями, в которых оценивали влияние терапии УНКП у пациентов с хронической стенокардией и сохранной функцией ЛЖ[12-15].

Таблица 3. Медикаментозная терапия исходно и через 6 месяцев после УНКП.

Тип медикаментов	До УНКП, %	Через 6 месяцев,%
β-блокаторы	81	76
Блокаторы кальциевых каналов	32	32
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	58	57
Блокаторы рецепторов ангиотензина	16	17
Антитромбоцитарные средства	83	83
Мочегонные средства	66	66
Липиднижающие средства	80	82

УНКП – усиленная наружная контрпульсация

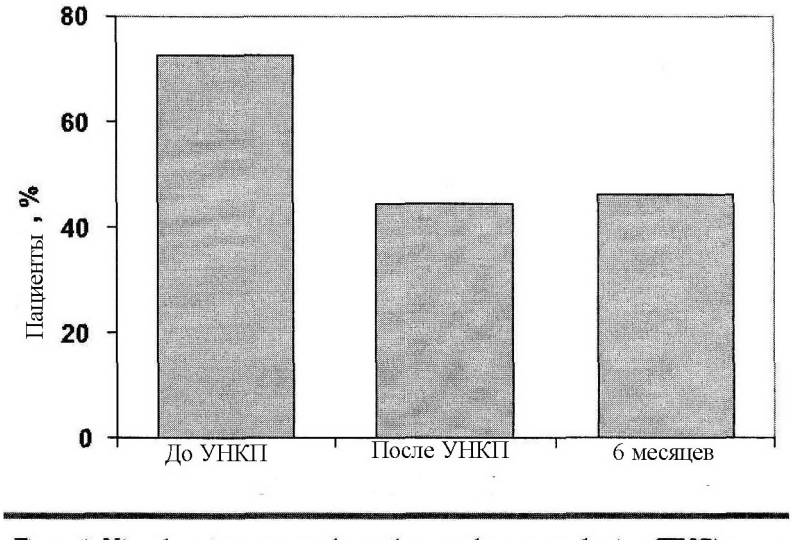


Рис 3. Использование нитроглицерина до УНКП и через 6 месяцев после УНКП

УНКП недавно появилась как еще один метод лечения больных с рефрактерной стенокардией и дисфункцией левого желудочка[16]. Доказано, этот метод лечения уменьшает стенокардию и улучшает перфузию миокарда, а также уменьшает ишемию у больных с коронарной болезнью[17,18]. Различные методы исследования показали, что УНКП увеличивает содержание артериогенных факторов роста, улучшает эндотелиальную функцию и усиливает реактивность активность сосудов.[19-24] Улучшение симптомов и лабораторных тестов, однако, не всегда ассоциируются с уменьшением количества обращений в ОНП и госпитализаций во время лечения больных с рефрактерной стенокардией и с дисфункцией ЛЖ. Это первое исследование, в котором оценено возможное влияние УНКП терапии на число обращений в ОНП по всем причинам и частота госпитализаций при 6-месячном проспективном наблюдении.

В США предположительно от 300000 до 900000 больных, стенокардию которых лечат с применением максимума препаратов, и каждый год диагностируется от 25000 до 75000 новых таких случаев[25,26]. Однако распространенность рефрактерной стенокардии в сочетании с дисфункцией ЛЖ еще до конца не изучена. Больные с рефрактерной стенокардией и дисфункцией ЛЖ госпитализируются гораздо чаще, чем больные со всеми формами рака. Следовательно, рефрактерная стенокардия с дисфункцией ЛЖ являются большой проблемой. Новые режимы лечения, которые могут быть использованы в качестве вспомогательного средства для уже существующих методов, могут уменьшить число госпитализаций и улучшить клинические исходы.

Недавно Mukherjee с соавт.[27] продемонстрировали данные о том, что у больных, которым не подходят традиционные методы реваскуляризации, коэффициент госпитализации 1,3 для одного человека в год, а повторной госпитализации - 128%. По оценкам, каждый больной со стенокардией и дисфункцией ЛЖ ежегодно госпитализируется 2,1 раза.[27] В нашем исследовании среднее число госпитализаций составило 1,1±1,7 в течение 6 месяцев перед терапией УНКП, что почти

равно ежегодному коэффициенту госпитализаций 2,1. В течение 6 месяцев после УНКП число госпитализаций значимо уменьшилось с 1,1±1,7 до 0,3±0,7 ($p<.001$). Это исследование было нерандомизированным, но результаты нужно рассматривать как близкими к истине, исходя из контингента включенных пациентов. Эти больные перепробовали все варианты лечения, и им помогла УНКП в то время, как другие методы не принесли долговременных результатов. В настоящий момент выполнено небольшое количество рандомизированных исследований, в которых оценено влияние альтернативных, более дорогих или инвазивных методов, применяемых у этих больных, включая высокий риск повторной реваскуляризации, стимуляцию спинного мозга, блокаду левых звездчатых нервных узлов, грудную симпатэктомию и лазерную реваскуляризацию миокарда. Murray и его коллеги оценили влияние стимуляции спинного мозга на необходимость срочной госпитализации из-за болей в груди у больных с рефрактерной стенокардией. Использование стимуляции спинного мозга привело к снижению частоты госпитализации больного с 0,97 до 0,27 в год. Они не сообщали о ФВ ЛЖ этой категории больных. Поскольку эти данные подобны полученным нами, но их данные касались частоты госпитализации по поводу болей в груди, а мы оценивали - госпитализации по любым причинам, что является наиболее распространенным среди таких пациентов.

Данное исследование изучило пользу дополнительной терапии на группу больных, с симптомами, ограничивающими активность больных и низким качеством жизни. Однако УНКП не была бесплатной, была потенциальная возможность обратимых повреждений кожного покрова. Следовательно, необходимо знать, является ли терапия УНКП более эффективной в сравнении с контролем.

Ограничениями этого исследования является отсутствие контрольной группы. Необходимо выполнить клиническое рандомизированное исследование, чтобы оценить влияние УНКП на частоту госпитализации по любой причине и по кардиальным причинам, а также количество обращений в ОНП, поскольку это трудно сделать в иных условиях у пациентов, которые испробовали почти все методы лечения.

Выводы

Несмотря на неблагоприятный профиль риска, среди пациентов с рефрактерной стенокардией и дисфункцией ЛЖ уменьшилось число обращений в ОНП и госпитализаций в течение 6 месяцев после лечения в сравнении с данными 6 месяцев до УНКП. УНКП может быть эффективной как дополнительное лечебное мероприятие для данной группы больных, эта терапия также может уменьшить бремя забот здравоохранения, которые возникают из-за частых обращений в ОНП и госпитализаций.

Список литературы

1. Gowda RM, Khan IA, Punukollu G, et al. Treatment of refractory angina pectoris. Int J Cardiol. 2005;101:1–7.
2. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. Clin Cardiol. 1999;22:173–178.
3. Lawson WE, Hui JC, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol. 1992;70:859–862.
4. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. Clin Cardiol. 2000;23:254–258.
5. Soran OZ, Fleishman B, Demarco T, et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. Congest Heart Fail. 2002;8:204–209.
6. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). Congest Heart Fail. 2002;8:297–302.
7. Barsness G, Feldman AM, Holmes D Jr, et al. The international EECP patient registry (IEPR): design, methods, baseline, characteristics and acute results. Clin Cardiol. 2001;24:435–442.
8. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2000;86:1139–1141.

9. Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. Circulation. 2002;106:1237–1242.
10. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989;64:651–654.
11. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol. 2002;39:923–934.
12. Lee CM, Wu YW, Jui HY, et al. Enhanced external counterpulsation reduces lung/heart ratio at stress in patients with coronary artery disease. Cardiology. 2006;106:237–240.
13. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischaemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1833–1840.
14. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Results of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): clinical benefits are sustained at a mean follow-up time of 1 year. J Am Coll Cardiol. 1998;31(suppl A):214A [Abstract 859–2].
15. Lawson WE, Hui JC, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. Cardiology. 2000;94:31–35.
16. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, et al, for the IEPR Investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry). Am J Cardiol. 2006;97:17–20.
17. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol. 2002;89:822–824.
18. Masuda D, Nohara R, Inada H, et al. Improvement of regional myocardial and coronary blood flow reserve in a patient treated with enhanced external counterpulsation: evaluation by nitrogen-13 ammonia PET. Jpn Circ J. 1999;63:407–411.
19. Masuda D, Nohara R, Kataoka K. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. Circulation. 2001;104(suppl II):445.
20. Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, et al. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease. What's behind the curtain? J Am Coll Cardiol. 2003;41:1918–1925.
21. Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of the enhanced external counterpulsation. Circulation. 1999;100:I-832.
22. Qian X, Wu W, Zheng ZS. Effect on enhanced counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease [disease]. J Heart Disease. 1999;1:193. Abstract 769.
23. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2001;22:1451–1458.
24. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2001;37:93–99.
25. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2006.
26. National Center for Health Statistics. Plan and preparation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94. Series 1: programs and collection procedures. Vital Health Stat 1. 1994;32:1–407.
27. Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, et al. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. Am Heart J. 2001;142:72–74.
28. Murray S, Carson KG, Ewings PD, et al. Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris. Heart. 1999;82:89–92.

Влияние усиленной наружной контрпульсации на рефрактерную стенокардию больных с эректильной дисфункцией

W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard, O. Soran, P. A. McCullough, S. F. Kelsey

Краткий обзор

Пациенты с рефрактерной стенокардией часто страдают эректильной дисфункцией. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) ослабляет симптомы стенокардии, и усиливает освобождение оксида азота. Настоящее исследование оценило влияние УНКП на сексуальную функцию мужчин, страдающих тяжелой стенокардией. Международный индекс эректильной функции (IIEF) был использован для оценки эректильной функции пациентов, страдающих тяжелой стенокардией, которые занесены в Международный реестр УНКП пациентов. Статус их симптомов, применяемые препараты, неблагоприятные клинические события и качество жизни были зарегистрированы до и после завершения курса УНКП. Когорта из 120 человек (средний возраст составлял 65,0 ±9,7) была включена. Мужчины страдали тяжелой коронарной болезнью сердца, у 69% перенесли инфаркт миокарда, 90% перенесли операцию АКШ или стентирование коронарной артерии, у 49% было трехсосудистое поражение коронарного русла, 86% не подходили для процедур реваскуляризации, у 71% была гипертония, у 83 % была дислипидемия, 42% страдали сахарным диабетом, 75% из них курили и 68% из них принимали нитраты. Функциональный статус был низкий, показатель индекса активности Дьюка составил 16,6±14,8. После 35-часового курса УНКП, статус ангинальный улучшился на 89%, а функциональный статус на 63%. Сравнение показателей IIEF до и после УНКП терапии выявило значимое улучшение эректильной функции с 10,0±1,0 до 11,8±1,0 (p=0,003), удовлетворение от полового сношения (4,2±0,5 до 5,0±0,5, p=0,009) и общее удовлетворение (4,7±0,3 до 5,3±0,3, p=0,001). Однако, значимых изменений в оргазменной функции (4,2±0,4 до 4,6±0,4, p=0,19) или либидо (5,3±0,2 до 5,5±0,2) не наблюдалось. Полученные данные говорят о том, что УНКП терапия ассоциируется с улучшением эректильной функции у мужчин с рефрактерной стенокардией.

Что известно?

Пациенты с рефрактерной стенокардией часто страдают эректильной дисфункцией (ЭД). Существуют серьезные литературные подтверждения того, что ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как Виагра и Сиалис улучшают эректильную функцию. Однако пациенты с коронарной болезнью сердца серьезно рискуют, принимая ингибиторы фосфодиэстеразы вместе с нитратами для лечения стенокардии.

Что нового?

Настоящее сообщение свидетельствует о том, что наружная механическая (УНКП) терапия может быть эффективным средством лечения эректильной функции у пациентов страдающих ишемической болезнью сердца в виде рефрактерной стенокардией и серьезными сопутствующими заболеваниями (т.е. атеросклероз периферических сосудов и сахарный диабет). Улучшение также помогает работающему механизму действия УНКП; локальная механическая терапия может иметь системные эффекты, опосредованные повышением оксида азота и улучшением эндотелиальной функции.

Введение

Усиленная наружная контрпульсация

(УНКП) является неинвазивным методом лечения пациентов с рефрактерной стенокардией, которым противопоказана реваскуляризация. Система состоит из комплекта манжет, обертываемых вокруг икр, нижней и верхней части бедер пациента. Пневматические манжеты синхронно надуваются во время начала диастолы; они обеспечивают диастолическую аугментацию, увеличи-

вают венозный возврат, минутный сердечный выброс и коронарный кровоток. Выпускание воздуха из манжет происходит в конце диастолы, таким образом, левый желудочек разгружается и в дальнейшем увеличивается минутный сердечный выброс. Курсы УНКП можно пройти в США, Европе и Азии. Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами рекомендует использовать приборы УНКП при нестабильной и стабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда (ИМ), застойной сердечной недостаточности и кардиогенном шоке. Центры координации программ "Медикэр" и "Медикэйд" одобрили использование УНКП терапии для пациентов, у которых была обнаружена стенокардия III или IV ФК по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Усиленная наружная контрпульсация имеет острые гемодинамические эффекты на систематическое кровообращение, и включает в себя увеличение абдоминального аортального кровотока на 88% и увеличение кровотока во внутренней подвздошной артерии на 144% (1). УНКП терапия также ассоциируется с прогрессивным увеличением уровня оксида азота, сохраняемым после непосредственного курса терапии (2), что в свою очередь, ассоциируется со снижением системного сопротивления (3) и нормализацией функции эндотелия, согласно данным пробы с реактивной гиперемии (4, 5). Увеличивая продукцию оксида азота, УНКП потенциально усиливает артериальную вазодилатацию пенильных артерий и может усиливать эрекцию. Потенциальные кардиологические механизмы, способствующие благоприятному воздействию УНКП терапии, включают в себя: облегчение стенокардии при физическом напряжении, улучшение сердечного выброса и резерва, уменьшение ишемии миокарда. Улучшение состояния физического здоровья, после УНКП, уменьшение класса стенокардии и улучшение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН), кроме того, положительное влияние на психологический статус больных из которых у 1/3 улучшилась сексуальная активность показано в небольшом исследовании (7).

Небольшое исследование, в котором приняли участие 13 пациентов с первичным диагнозом эректильная дисфункция (ЭД), прошедшие курс УНКП, продемонстрировало выраженное улучшение в признаках и симптомах ЭД после курса терапии. После прохождения 20 часового курса УНКП терапии, пиковый систолический кровоток пенильной артерии увеличился на 88%, и улучшилась эректильная функция (1,5-2,3 по шкале 0-3). У 84% пациентов после завершения курса терапии наблюдалось улучшение ЭД, у 40% из них она полностью исчезла (6).

Однако, пока нельзя быть уверенным в том, что такие же положительные результаты проявятся у больных с рефрактерной стенокардией, особенно при условии высокой частоты сахарного диабета, хронической необходимости в приеме лекарств, как, например, бета-блокаторов, гипотензивных средств и мочегонных средств, влияющих на ЭД. Для исследования влияния УНКП на сексуальную функцию мужчин с диагнозом: рефрактерная стенокардия, было проведено исследование под кодовым названием «Здоровье мужчины». В нем приняли участие пациенты Международного реестра пациентов УНКП № 2.

Методы

МРП УНКП координируется магистратурой общественного здоровья при Университете Питсбурга. В него входят пациенты, прошедшие курс УНКП из 73 центров-участников, обычно с диагнозом тяжелой рефрактерной стенокардии. Все центры имеют одобрения Организационного наблюдательного совета, а пациенты давали свое письменное согласие. Данные до лечения УНКП включали в себя информацию о демографических показателях пациентов, медицинском и кардиологическом анамнезе, статусе стенокардии, качестве жизни, медикаментозном лечении и показателях реестра статуса активности Дьюка (DASI). Все пациенты мужского пола, включенные в МРП УНКП из 16 учреждений-участников, были опрошены, хотели ли бы они участвовать в данном исследовании. Анкета международного индекса эректильной функции (IIEF), состоящая из 15 вопросов (8) была использована для оценки ЭД до и после завершения курса УНКП. Повторный IIEF был составлен в течение месяца после завершения курса УНКП терапии. IIEF определяет пять позиций (эректильную функцию, оргазменную функцию, сексуальное влечение, удовлетворение от полового контакта и всеобщее удовлетворение), ассоциируемое с мужской сексуальной функцией. Наивысшая оценка по каждой позиции означает наилучшее функционирование. Анонимно заполненные IIEF формы были непосредственно представлены в Университет Питсбурга. Заполненные формы никогда не представлялись клиническим центрам, и соотносились с клиническими данными посредством уникального кода. Курс лечения УНКП обычно составлял 1 час в день, 5 дней в неделю, общее количество часов составляло 35. Пациенты включались в исследова-

ние, если они прошли один или более часов курса УНКП терапии. Курс лечения можно было изменить по желанию пациента, в зависимости от клинического курса или реакции на терапию.

После лечения у всех пациентов, вошедших в реестр, была повторно проведена оценка статуса симптомов, использования медицинских препараторов, неблагоприятных клинических реакций, дополнительного вмешательства и качество жизни.

Основным неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (MACE) во время лечения были: всевозможные сопутствующие заболевания, нефатальный ИМ и реваскуляризация ангиопластикой или операцией АКШ. Данные исследования «Здоровье мужчины» были проанализированы для каждой позиции IIEF до и после терапии. Было проведено сравнение клинических основополагающих характеристик мужчин-участников исследования и мужчин, которые не принимали участие в исследовании.

Статистический анализ

Дискретные переменные были проанализированы посредством критерия хи-квадрата, а постоянные переменные - посредством парных или непарных проверок по t-критерию, как полагается. Значимость была определена при уровне $p< 0.05$.

Результаты

Сто двадцать мужчин заполнили IIEF формы до и после курса УНКП терапии. Группа сравнения, в которую вошли 644 мужчины из МРП УНКП № 2, но не принимавшие участие в исследовании «Здоровье мужчины», была использована в качестве сравнения для оценки статуса стенокардии. Основополагающая демография показала, что подгруппа исследования «Здоровье мужчины» имела очень много схожих характеристик с общей группой мужчин, которые не принимали участие в исследовании.

Исходные характеристики

Средний возраст группы пациентов-участников исследования «Здоровье мужчины» был 65,0±9,7 лет, средняя продолжительность заболевания коронарной артерии составляла 10,7±8,9. Медицинская история была сравнена с медицинской историей всех мужчин МРП УНКП № 2, 69% из которых до этого перенесли инфаркт миокарда, 90% из которых до этого перенесли реваскуляризацию, 70% до этого перенесли чрескожную коронарную интервенцию, и 67% из которых перенесли коронарное артериальное шунтирование. Трехсосудистое поражение коронарных артерий было выявлено у 49% пациентов, у 23% пациентов было выявлено 2-сосудистое и у 22% 1-сосудистое поражение; только 14% были выбраны кандидатами на дальнейшую реваскуляризацию. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) составила 49±12%; и у 13% пациентов наблюдалась LVEF <35%. Распространенность факторов риска была чрезвычайно высока, и включала: у 71% семейный анамнез, 68% повышение артериального давления, у 83% гиперлипидемия, у 42% сахарный диабет, у 75% курени (7% курят в настоящее время). Тяжелая стенокардия III и IV ФК по CCS была обнаружена у 93% пациентов в среднем с частотой приступов стенокардии 9,2±15,1 раз в неделю и средним употреблением нитроглицерина 8,0±13,3 раз в неделю. Лечение включало: 79% принимали бета-блокаторы, 40% - мочегонные средства, 58% - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACEI) или блокаторы ангиотензин II-рецептора (ARB), 38% - блокаторы кальциевых каналов, 68% - нитраты, 84% - липидопонижающие препараты и 76% - антитромбоцитарный препараты. По сравнению с мужчинами, которые не принимали участие в исследовании, группа участников исследования «Здоровье мужчины», имела больший процент пациентов с анамнезом транзиторных ишемических атак, но со значимо меньшим количеством пациентов с артериальной гипертензией, многососудистым поражением и ишемической кардиомиопатией (см. таблицу 1). В группе исследования «Здоровье мужчины», 81% имели умеренное или тяжелое ограничение активности по причине кардиологических ограничений и 39,3% до этого консультировались у врача по поводу сексуальных проблем. Большинство пациентов группы исследования «Здоровье мужчины» (58,6%) никогда или практически никогда не имели спонтанной эрекции ночью или во время пробуждения. 38,4% из них применяли медицинские препараты для улучшения

сексуальной потенции. (Мьюз (muse) – 5% Альпростандил (alprostandil): Вивус, Маунтин Вью, Калифорния, США); Афродин (aphrodyne) – 2% (Силденафил (Sildenafil): Пфайзер, Нью-Йорк, НЙ, США); Виагра – 30% (Ёгимбин (Yohimbine): Стар Фармасьютикалс, Фт Лаудердале, Флорида, США) и другие – 3%). Нитраты длительного действия использовали 68% пациентов, а Виагру 30%; 16% принимали и нитраты, и Виагру, а 15% принимали нитро спрей или сублингвальный нитроглицерин и Виагру.

Курс лечения УНКП

Группа пациентов исследования «Мужское здоровье» прошла 35,4 часовой курс лечения УНКП, и 91,7% завершили курс, как было предписано. Это было значительно большее количество часов терапии и более высокий процент завершений, чем у мужчин, не включенных в МРП УНКП № 2, что ассоциировалось с низким процентом MACE (0.8% против 5,8%; p<0,05). Единственным основным неблагоприятным кардиоваскулярным событием, произошедшим во время терапии, был один случай инфаркта миокарда (0,8%). Ни один пациент из группы исследования «Мужское здоровье» не проходил процедуру реваскуляризации (PCI или CABG) во время курса УНКП терапии.

Класс стенокардии CCS и DASI

Статус стенокардии по классификации CCS улучшился у 89%

пациентов в группе исследования «Мужское здоровье»; это больше чем 78% улучшение, зарегистрированное среди мужчин, не включенных в МРП УНКП 2 (p<0,01). После курса УНКП только у 9% сохранялась стенокардия III - или IV ФК CCS.

Таблица 1. Сравнение мужчин участвующих и не участвующих в исследовании «Здоровье мужчины»

	Здоровье мужчины (n=120)	МРП УНКП 2 (n=664)	значение
возраст	65,0±9,7	65,9±10,5	ns
количество лет с диагнозом ИБС	10,7±8,9	11,6±9,1	ns
Анамнез ИМ	68,9%	70,5%	ns
ФВ ЛЖ,%	48,6±11,8	46,8±14,4	ns
ИКМП	23,7%	38,3%	<0,01
Многососудистое поражение	71,6%	80,6%	<0,05
предыдущая PCI/ABG	90,0%	91,0%	ns
Кандидаты на PCI/CABG	13,9%	14,9%	ns
Атеросклероз периферических артерий	19,8%	23,7%	ns
Семейный анамнез по ИБС	70,7%	79,2%	ns
Сахарный диабет	41,9%	41,4%	ns
Гипертония	68,1%	77,4%	<0,05
Гиперлипидемия	83,1%	89,5%	ns
Курение (до и в настоящем)	74,8%	74,7%	ns
ТИА	17,8%	10,0%	<0,05

Значения представлены как средние ± стандартное отклонение или проценты. ИБС – ишемическая болезнь сердца; CABG – аортокоронарное шунтирование; ИКМП– ишемическая кардиомиопатия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; IERP 2 – Международный реестр пациентов УНКП 2; ИМ – инфаркт миокарда; ns – незначительно; PCI – чрескожная коронарная интервенция; PVD – болезнь периферических сосудов; ТИА - преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Влияние УНКП на тяжесть стенокардии CCS и DASI индекс у 120 пациентов с эректильной дисфункцией

	До УНКП	После УНКП	значение p
отсутствие стенокардии	0	22,2%	<0,05
класс I CCS	0	27,4%	
класс II CCS	6,7%	41,0%	
класс III CCS	77,5%	7,7%	
класс IV CCS	15,8%	1,7%	
оценка DASI	16,6±14,8	21,7±14,5	<0,05

Значения выражены как средние ± стандартное отклонение или процентах; CCS – канадское общество сердечно сосудистых заболеваний; DASI - индекс активности Дьюка; УНКП – усиленная наружная контрпульсация.

В группе исследования «Здоровье мужчины» частота приступов стенокардии снизилась с 9,2±15,1 до 2,2±4,3 приступов в неделю после курса (p<0,001), а использование нитроглицерина снизилось с 8,0±13,3 до 3,6±3,2 раз в неделю (p<0,01). Полученные результаты были сопоставлены с данными всех мужчин, входящих в МРП УНКП 2, у которых наблюдалось уменьшение частоты приступов стенокардии с 10,5±14,7 до 3,3±9,7 раз в неделю, а потребность в нитроглицирине снизилась с 9,3±13,4 до 5,9±11,5 раз в неделю (p<0,01). Показатель DASI улучшился на 63%, исходное значение 17±15 улучшилось до 22±15 после УКНП терапии. Эти результаты сопоставимы с данными всех лиц, внесенных в МРП УНКП 2, где у 62% мужчин наблюдалось улучшение показателя DASI с 14±13 до 19±14 после УКНП терапии (см. таблицу 2).

Международный индекс эректильной функции

Исходно средний балл IIEF был 28 (из 75 возможных) со значением 10,0 эректильной функции составляющей ЭД. Сравнение IIEF 15 до и после УКНП терапии показало значимое улучшение по 3 показателям: эректильной функции, по удовлетворению от полового акта и общему удовлетворение. Оргазменная функция и сексуальное влечение не изменились значимо за курс УКНП терапии, что видно из таблицы 3.

На рисунке 1 показано изменение тяжести эректильной дисфункции в процессе лечения. Наблюдается увеличение числа пациентов с отсутствием симптомов ЭД за счет больных с тяжелой ЭД. Использование антиангинальных препаратов, влияющих на ЭД, значимо не изменялось за курс терапии, особенно это касается бета-блокаторов (80% до и 73% после курса УНКП), блокаторов кальциевых каналов (38% против 42%) и нитратов длительного действия (38% на обеих точка отсчета, p=ns). Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдается спонтанная эрекция ночью или во время пробуждения, несильно изменилось после УКНП (до 41%, 47%- после, p=ns).

Таблица 3. Влияние УНКП на балл IIEF у 120 больных с эректильной дисфункцией

Позиция IIEF	До УНКП	После УНКП	значение p
Эректильная функция	10,0±10,9	11,8±11,6	0,0033
Оргазменная функция	4,2±4,3	4,6±4,3	0,19
Сексуальное влечение	5,3±2,4	5,5±2,3	0,20
Удовлетворение от полового акта	4,2±5,2	5,0±5,3	0,0092
Общее удовлетворение	4,7±2,9	5,2±2,9	0,0011
Общая оценка	28,2±24,5	31,7±24,5	0,010

Наивысшая оценка означает наилучшее функционирование по каждой позиции. Значения выражены как средние ± стандартное отклонение. УНКП – усиленная наружная контрпульсация; IIEF – международный индекс эректильной функции.

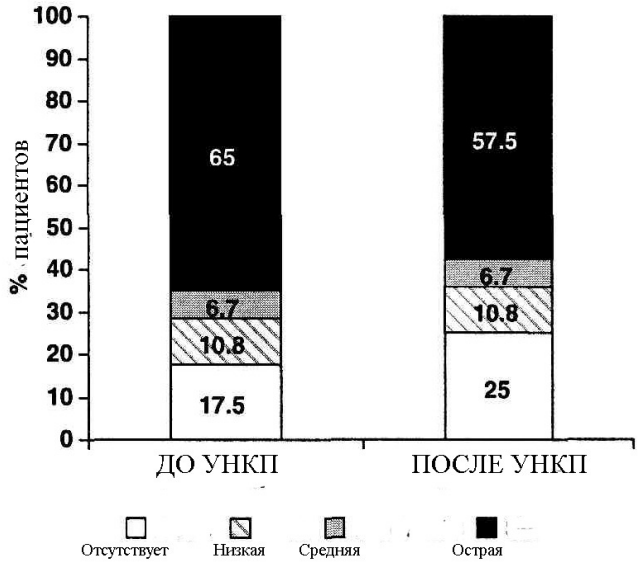


Рис. 1. Тяжесть эректильной дисфункции до и после курса усиленной наружной контрпульсации (УКНП).

Обсуждение

У эректильной дисфункции имеется большое количество причин, включая сосудистый статус, неврологическую функцию, психологические факторы и коморбидное состояние. У мужчин со структурным поражением сердца и рефрактерной стенокардией, особенно часто встречается ЭД, вследствие дисфункции миокарда, стенокардии напряжения, психологических факторов и сопутствующих заболеваний, включая высокую частоту периферического атеросклероза и DM. Они также вынуждены принимать нитраты, бета-блокаторы и препаратов, контролирующих артериальное давление, которые могут усугублять ЭД. Совет экспертов просмотрел результаты недавних многонациональных исследований, посвященных исследованию безопасности и данные о взаимодействии трех ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, тадалафил и варденафил), с акцентом на безопасность данных средств у мужчин с ЭД и сопутствующими сердечно-сосудистым заболеваниями.

ЭД является ранним симптомом сосудистой патологии, из-за общих факторов риска и патофизиологии - эндотелиальной дисфункции. Основными сопутствующими заболеваниями являются сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия и патология сердца. Признание ЭД в качестве бессимптомного маркера поражения сосудов привело к развитию концепции о том, что мужчины с ЭД и отсутствием кардиологических симптомов являются сердечниками (или сосудистыми больными) до тех пор, пока обратное не будет доказано.

Мужчинам с ЭД и другими сердечно-сосудистыми факторами риска (например, ожирение, сидячий образ жизни) рекомендуется изменить образ жизни (9). Вследствие этого, интересным открытием данного исследования был тот факт, что, несмотря на необходимость применения нитратов из-за тяжелой рефрактерной стенокардии, многие мужчины в данном исследовании были готовы рисковать применением Виагры, демонстрируя тот факт, что сексуальная функция занимает важное место в жизни людей, страдающих заболеваниями сердца.

Оказалось, что усиленная наружная контрпульсация влияет на многие факторы, определяющие ЭД. Доказано, что УНКП улучшает висцеральный и пенильный кровоток, выявлен дозо- и времязависимый эффект УНКП на образование NO и улучшение функции эндотелия, увеличивает ростовых факторов эндотелиального фактора роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов) (10), улучшает перфузию миокарда в зонах ишемии (10, 11), уменьшает признаки и симптомы ишемии миокарда, улучшает качество жизни и психологического функционирования. Так как еще сложно отделить признаки улучшения общего здоровья и функционирования от других факторов после курса УКНП терапии, IIEF представляет улучшение по позициям эректильной функции, удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения после УКНП, значимых изменений оргазменной функции или сексуального желания обнаружено не было. Упомянутые выше составляющие эректильной дисфункции больше относятся к нервно-сосудистому здоровью, в то время как по-

следние позиции, скорее всего, относятся к либидо. Поскольку курс УНКП терапии увеличивала толерантность к физическим нагрузкам, улучшала коронарный статус и общее самочувствии, невозможно определить механизм лежащий в основе улучшения ЭД: обусловлено это улучшением эндотелиальной функции или улучшением физических и психологических факторов.

Результаты улучшения эректильной функции посредством курса УКНП у кардиологических больных с диагнозом рефрактерная стенокардия качественно схожи с результатами, описанными для пациентов с первичным диагнозом ЭД. Однако, как ожидалось, степень благоприятного воздействия оказалась меньше у пациентов с последней стадией ИБС. Возможно, что повышение толерантности к физическим нагрузкам после курса УКНП и общее здоровье связаны с изменением сексуальной функции и, что это образование является благоприятным маркером долгосрочного прогноза. Однако, долгосрочное наблюдение врача не проводилось и длительность улучшения ЭД неизвестна. Далее ограничение исследования включали отсутствие группы контроля и возможность эффекта плацебо.

Дальнейшее исследование по оценке и подтверждения потенциала УНКП для восстановления эректильной функции может включать: изучение ночного опухания полового члена и ригидности (NTPR), как оценивалось в исследовании Rigiscan-NTPR и дуплексное сканирование пенильных артерий, для определения пикового систолического кровотока и сопротивления. Долгосрочное наблюдение врача и взаимосвязь ЭД, с уровнем NO, кардиологическим, психологическим и физическим функционированием также заслуживает последующего изучения, это же касается и влияния различных доз УКНП и режимов интервалов лечения (первичный, поддержание и повторное лечение).

Заключение

Пациенты, принявшие участие в исследование «Здоровье мужчины», были сопоставлены с мужской популяцией МРП УКНП 2, изучено влияние УКНП на пациентов с рефрактерной стенокардией. Изученная популяция имела большое количество факторов, связанных с ЭД, а именно: преклонный возраст, прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, распространенность сахарного диабета и гипертонии, необходимость применения лекарств, влияющих на сексуальную функцию, умеренное или тяжелое ухудшение физического состояния и пониженная психосоциальная функция. Отмечена высокая распространенность ЭД у этих пациентов с улучшением ее составляющих: эректильной функции, удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения после прохождения курса УНКП терапии. Результаты показывают, что УНКП остается эффективной для пациентов конечных стадий ИБС, улучшает функцию сосудов ЭД.

Благодарность
Грантовая поддержка: МРП УКНП спонсируется компанией Vasomedical Inc., Вестбери, НЙ.

Список литературы

1. Werner D. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. Am J Cardiol 1999; 84: 950–2.
2. Qian X-X, Wu W-K, Zheng Z-S et al. Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease. J Heart Dis 1999; 1: 193 (A769).
3. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? Cardiology 1996; 87: 1–5.
4. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. JACC 2003; 41: 1761–8.
5. Bonetti PO, Gadasalli SN, Lerman A, Barsness GW. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. Mayo Clin Proc 2004; 79:
6. Froschermaier SE, Werner D, Leike S et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. Urol Int 1998; 61: 168–71.
7. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson W et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. Psychosomatics 1995; 36: 494–7.

8. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822–30.
9. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. J Sex Med 2006; 3: 28–36.
10. Masuda D, Nohara R, Hirai T et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. Eur Heart J 2001; 22: 1451–8.
11. Stys TP, Lawson WE, Hui JCK et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 2002; 89: 822–4.

Портативная усиленная наружная контрпульсация при остром коронарном синдроме и кардиогенном шоке: пилотное исследование

Joshua Cohen, William Grossman, Andrew D. Michaels

Резюме

Предпосылки: Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) в настоящее время используется как терапия для амбулаторных пациентов, страдающих хронической рефрактерной стенокардией.

Гипотеза: Мы пытались определить безопасность и эффективность портативного УНКП блока для лечения пациентов, страдающих острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком в отделении интенсивной терапии для больных с острой коронарной недостаточностью (CCU).

Методы: Десять пациентов с острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком, которым противопоказана инвазивная внутриаортальная баллонная контрпульсация (IABP), стали участниками данного исследования. Каждый пациент проходил 2-4 одночасовых сеансов УНКП терапии в CCU. Гипокоагуляция или недавний феморальный доступ не были критериями исключения.

Результаты: Средний возраст пациентов был 58±19 лет (интервал 28-81), половину из них составляли женщины. У пациентов был либо острый коронарный синдром (n=4), либо кардиогенный шок (n=3), либо и то и другое (n=3). Кардиологическими критериями для участия в исследовании были: острый инфаркт миокарда с подъемом ST-сегмента нижней стенки с кардиогенным шоком (n=2), инфаркт миокарда без элевации ST-сегмента с постинфарктной стенокардией (n=2), или сердечной недостаточностью (n=1), нестабильная стенокардия с рефрактерной стенокадрией покоя (n=2), кардиогенный шок вследствие ишемической кардиомиопатии с острой митральной регургитацией (n=1), и кардиогенный шок вследствие неишемической кардиомиопатии (n=2). Во время и после УНКП терапии не было зарегистрировано неблагоприятных случаев, как, например, кровотечение, обострение сердечной недостаточности, ухудшение состояния кожи. Портативный блок УНКП не препятствовал постоянному лечению критических состояний.

Заключения: УНКП безопасна и возможна для срочной терапии тяжело больных с острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком, которые не были выбраны кандидатами на IABP.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, наружная контрпульсация, острый коронарный синдром, кардиогенный шок.

Введение

В современной клинической практике, усиленная наружная контрпульсация (УНКП) применяется для амбулаторного лечения рефрактерной стенокардии и сердечной недостаточности.[1-5] УНКП оказывает антиангинальный эффект на пациентов со стресс-индуцированной ишемией миокарда. УНКП повышает диастолическое внутриаортальное давление, тем самым, повышая перфузию в коронарных артериях. Выкачивание воздуха из манжет в начале систолы уменьшает постнагрузку левого желудочка посредством систолической разгрузки.[6] Эти острые гемодинамические эффекты, достигнутые с помощью УНКП, сравнимы с эффектами, полученными с помощью инвазивной внутриаортальной баллонной контрпульсацией (IABP).[6]

В то время, как использование IABP для лечения острых коронарных синдромов (ACS) и кардиогенного шока хорошо обосновано, остаются случаи, когда ее применение ограничено вероятными осложнениями: ишемия нижних конечностей, кровотечения и инфекции.[7,8] Для пациентов с противопоказаниями к IABP УНКП представляет потенциальный неинвазивный метод увеличения коронарной перфузии и разгрузки желудочка.

Так как предыдущие модели УНКП, использующие гидравлическую компрессионную систему, были мало эффективны в лечении кардиогенного шока[9-12] и острого инфаркта миокарда[13], исследования по использованию пневматических устройств УНКП в таких клинических ситуациях не проводились. Это предварительное исследование ставит своей целью определить безопасность и применимость портативного УНКП блока для лечения пациентов, страдающих острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком в отделении интенсивной терапии для больных с острой коронарной недостаточностью (CCU).

Методы

Пациенты

В это одноцентровое исследование, включены взрослые пациенты CCU, госпитализированные с ОКС (нестабильная стенокардия IIIB/C класса по Браунвальду,[14] инфарктом миокарда без элевации ST-сегмента или инфарктом миокарда с элевацией ST-сегмента) и/или кардиогенным шоком. Этим людям было отказано в проведении IABP. Критериями исключения были острая аортальная недостаточность, наджелудочковая тахиаритмия, тромбофлебит, активное бедренное кровотечение или гематома, неконтролируемая гипертония (>180/100 мм рт. ст.). Недавняя пункция бедренной артерии и декомпенсированная сердечная недостаточность, даже если больной был интубирован, не были критериями исключения. Пациенты или доверенные лица дали свое письменное согласие перед УНКП, а протокол был одобрен Комитетом по исследованию человека.

Методы исследования

УНКП выполняли в CCU (TS3 прототип портативной модели, Вазомедикал, Инк., Вестбери, НЙ). Пациенты получали по 1 часовой терапии УНКП 2-4 раза через 24 часа. Три пары пневматических манжет, обворачиваемых вокруг ног, были соединены между собой шлангами для подачи сжатого воздуха с портативной компрессорной установкой (рис.1) в CCU. Аппарат УНКП последовательно накачивает воздухом манжеты синхронно с сердечным циклом пациента, который определяется электрокардиограммой. В начале систолы сжатый воздух выпускается для того, чтобы уменьшить систолическое аортальное давление. Контрпульсация была выполнена при давлении наполнения манжет от 80 до 300 mmHg. Пальцевую плетизмографию использовали для контроля за артериальной формой волны. Если системные артериальные и легочные катетеры использовали клинически, то параметры гемодинамики отмечали до, во время и после УНКП терапии. Диурез оценивали до и после УНКП с помощью катетера Фолея. Пациентов просили оценить выраженность боли в груди и одышку по шкале от 0 до 10 до и во время каждой терапии УНКП. Давление наполнения манжет начиная с минимального давления (80 mmHg) постепенно увеличивали через 1 час терапии, до уровня, который могли переносить пациенты. Места пункции бедренной артерии мониторировали для исключения повреждения сосудов.

Статистический анализ

Непрерывные переменные представлены как средняя и среднеквадратическое отклонение. Для сравнения постоянных переменных до и через 30 минут после начала УНКП использовали парные t-тесты. Двусторонние значения вероятности $p<0.05$ принимали за значимые. Статистические обработка материала выполнена используя версию программы Stata 9.2 (Stata Corporation, College Station, Tx).

Результаты
Исходные характеристики

10 человек включено в исследование, средний возраст которых составлял 58±19 лет (от 28 до 81), половину из них составляли женщины. У пациентов был либо ОКС (n=4), либо кардиогенный шок (n=3), либо и то и другое (n=3). Показания для включения в исследование были: острый инфаркт миокарда с подъемом ST-сегмента в области нижней стенки левого желудочка с кардиогенным шоком (n=2), инфаркт миокарда без элевации ST-сегмента нижней стенки с постинфарктной стенокардией (n=2), или сердечной недостаточностью (n=1), нестабильная стенокардия III

класса с рефрактерной стенокадрией покоя (n=2), кардиогенный шок вследствие ишемической кардиомиопатии с острой митральной регургитацией (n=1), и кардиогенный шок вследствие неишемической кардиомиопатии (n=2). У двух пациентов была острая митральная регургитация. Два других были интубированы до включения в исследование и находились на искусственном вентиляции в период исследования.

Решение не применять внутриаортальную контрпульсацию было принято лечащими врачами. Критериями отбора пациентов были: предпочтение неинвазивного подхода (n=6), тяжелая извитость подвздошной артерии, изъязвление брюшного отдела аорты, недавнее вмешательство на брюшном отделе аорты и подозрение на инфекционное осложнение через один день после имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора. У 7 пациентов была пункция бедренной артерии в течение 48 часов до УНКП. Четырем пациентам имеющих артериальный и венозный бедренный доступ во время УНКП накладывали футляр.

Терапия УНКП

Пациенты получили в среднем от 2,5±0,7 часов УНКП терапии (от 2 до 4 ч., Таблица 2). Пациенты принимали дезагреганты и антитромботические средства, включая нефракционированный гепарин внутривенно (n=7), блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIB/IIIA (n=5), аспирин (n=8), клопидогрель (n=7; Таблица 2). Артериальное давление измеряли инвазивно у 4 пациентов и неинвазивно у 6. Во время лечения было замечено значимое повышение среднего артериального давления, измеряемого через 30 минут после начала УНКП по сравнению с исходным уровнем (p=0,0002; таблица 3). Не было отмечено каких-либо серьезных изменений в частоте сердечных сокращений, пульсовой оксиметрии и диурезе. В то время, как тяжесть болей в груди не снизилась, одышка заметно уменьшилась во время УНКП (p=0,036). Во время и после лечения не зарегистрировано никаких осложнений, включая кровотечения, усиление сердечной недостаточности, повреждения кожного покрова из-за пневматических манжет. Не возникали такие проблемы, как излишний шум от воздушной компрессорной установки, передвижение TS3 аппарата в палаты CCU или вмешательство в уход за больным во время интенсивной терапии.

Рис.1 Портативная установка УНКП, подключенная к тяжело больному в отделении интенсивной терапии. Пациент находился в кардиогенном шоке после успешного стентирования правой коронарной артерии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Внутриаортальную контрпульсацию нельзя было выполнить из-за тяжелой двусторонней извитости подвздошной артерии.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели больных

Пациент	Возраст (лет)	Пол	ОКС	Шок	Диабет	HTN	ИБС	PVD	Курит в настоящее время	Дислипедимия	LVEF (%)	Регургитация
1	49	M	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	74	умеренная
2	45	M	Y	N	N	N	Y	N	N	Y	52	остаточная
3	63	M	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	40	умеренная
4	81	F	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	70	средняя
5	76	M	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	53	остаточная
6	32	M	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	21	умеренная
7	74	F	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	54	нет
8	66	M	N	Y	N	N	Y	Y	N	Y	41	острая
9	28	F	N	Y	N	N	Y	N	N	N	39	острая
10	66	F	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	75	остаточная

Сокращения: ОКС = острый коронарный синдром, HTN = гипертония, ИБС = коронарная болезнь-сердца, PVD = болезнь периферических сосудов, LVEF = фракция выброса левого желудочка

УНКП при нестабильной стенокардии

Пациент 4 была женщина в возрасте 81 года, госпитализированная с нестабильной стенокардией IIIB класса по классификации Браунвальда. Ангиография выявила окклюзию всех коронарных артерий и шунтов, которые сделаны во время двух предыдущих операций коронарного шунтирования. Ей нельзя было выполнить коронарную реваскуляризацию, и она получала внутривенные антиангинальные средства в палате CCU. После двух 1-часовых сеансов УНКП, частота и сила приступов стенокардии уменьшилась (от 8/10 до 3/10). Больная была выписана с рекомендацией продолжать лечение УНКП амбулаторно.

УНКП при остром инфаркте миокарда

Пациент 2, 45 лет страдал синдромом ОКС без подъема сегмента ST. Экстренная коронарная ангиография выявила критические стенозы ствола левой коронарной артерии, левой передней нисходящей и правой коронарных артерий после тромболизиса и TIMI III кровотоком. Его направили на операцию аортокоронарного шунтирования, однако операция была отложена, так как больной принимал клопидогрель. Его госпитализировали в коронарный блок, где рецидивировала стенокардия. Приступы стенокардии уменьшились после УНКП терапии.

Пациент 5, 75-летний мужчина с анамнезом 3-сосудистого поражения коронарных артерии и диабета. Через 16 ч после стентирования правой коронарной артерии по поводу острого инфаркта миокарда с подъемом ST сегмента в области нижней стенки ЛЖ прошел курс УНКП терапии в коронарном блоке (рис.1). Пациент оставался в кардиогенном шоке, после обширного инфаркта правого желудочка, гипотонии, несмотря, на применение допамина и добутамина. Внутриаортальная контрпульсация была противопоказана из-за тяжелой двусторонней извитости подвздошной артерии. Его выписали из больницы на 6-й день, и он продемонстрировал хорошие показатели во время осмотра через 8 месяцев.

Таблица 2. УНКП терапия

Пациент	Продолжительность УНКП (часы)	макс. давление при УНКП (mmHg)	Пункция бедренной артерии	Пункция бедренной вены	Устройства закрытия	Аспирин	клопидогрель	Ингибиторы GP IIB/IIIA	Антитромботические средства
1	3	280	недавнее 6F	нет	angioseal	Y	Y	Y	UFH
2	2	280	текущее 6F	текущее 6F	нет	Y	Y	Y	UFH
3	3	280	недавнее 6F	текущее 6F	angioseal	Y	Y	Y	нет
4	1	160	нет	нет	нет	Y	Y	N	LMWH
5	2	160	текущее 6F	текущее 6F	нет	Y	Y	Y	UFH
6	4	300	нет	текущее 6F	нет	N	N	N	нет
7	2	160	недавнее 6F	нет	preclose	Y	Y	Y	нет
8	2	160	недавнее 6F	нет	нет	Y	N	N	UFH
9	2	300	недавнее 6F	нет	нет	N	Y	N	UFH
10	2	280	нет	нет	нет	Y	N	N	UFH

Сокращения: GP IIB/IIIA = гликопротеин IIB/IIIA, UFH = нефракционированный гепарин, LMWH = низкомолекулярный гепарин (эноксапарин)

Таблица 3. Гемодинамические и клинические эффекты первого часа УНКП

	среднее артериальное давление (mm/Hg)		частота сердечных сокращений (удар в минуту)		Сатурация (%)		диурез (мл/час)		тяжесть болей в груди (1-10)		одышка (1-10)	
Пациент	до	во время	до	во время	до	во время	до	во время	до	во время	до	во время
1	99	112	55	56	98	98	50	50	4	3	0	0
2	80	88	66	79	97	98	40	40	1	1	0	0
3	68	74	107	108	95	94	35	35	0	0	4	2
4	99	104	67	67	99	99	60	60	5	5	0	0
5	71	77	69	70	99	99	30	25	Intub	Intub	Intub	Intub
6	49	60	110	110	97	97	20	100	Intub	Intub	Intub	Intub
7	80	90	88	88	95	95	35	35	0	0	5	4
8	71	77	94	92	93	95	20	20	0	0	6	3
9	68	68	89	87	95	96	25	25	0	0	7	3
10	92	97	57	57	94	94	50	50	0	0	2	1
Общее	78±16	85±16*	80±20	81±19	96±2	96±2	36±14	44±23	1,3±1,2	1,1±1,9	3,0±2,9	1,6±1,6†

Сокращения: Intub = интубированный пациент , * = значение p <0,001 t-теста по сравнению с исходом, † = значение p <0,05 t-теста по сравнению с исходом

УНКП при кардиогенном шоке

Пациент 6, 32-летний мужчина с неишемической кардиомиопатией и фракцией выброса левого желудочка 21%. За день до включения в исследование ему сделали операцию по имплантации дефибриллятора и бивентрикулярного кардиостимулятора. Вскоре после этого его интубировали из-за отека легких. У него была гипотония и плохой диурез, несмотря на применение фуросемида, допамина, добутамина и норэпинефрина. Через 16 часов после интубирования он начал курс УНКП, и постепенно диурез увеличился с 20 мл/ч до 100 мл/ч, через 30 минут после начала УНКП. Экстубацию выполнили через 3 дня, но он умер через 2 недели из-за остановки дыхания. У пациента 8 также наблюдался плохой диурез (20мл/ч) до УНКП. У больного был кардиогенный шок из-за ишемической кардиомиопатии и острой митральной недостаточности. У этого пациента не произошли улучшения в плане диуреза во время УНКП.

Рис. 2 Артериальная кривая лучевой артерии пациента 9 в начале (а) и во время усиленной наружной контрпульсации при давлении накачивания манжет 300 мм рт. ст. Пациентке 9, 28-летней женщине вводили милринон и фуросемид внутривенно. Ей должны были сделать трансплантацию сердца из-за дилатационной кардиомиопатии.

Больная 9, 28-летняя женщина находилась на в/в инфузии милринона и фуросемида в ожидании трансплантации сердца по поводу дилатационной кардиомиопатии. Она хорошо перенесла УНКП, и показатели гемодинамики улучшились (рис. 2). Ей выполнили ортопическую трансплан-

тацию сердца, и она показала хорошие результаты во время обследования через 9 месяцев. У обоих пациентов с острой митральной недостаточностью во время УНКП уменьшилась одышка.

Обсуждение

В настоящее время УНКП применяют для лечения рефрактерной стенокардии и сердечной недостаточности амбулаторно. Система УНКП не поддается транспортировке. Это экспериментальное исследование показало безопасность и применимость портативного прототипа прибора УНКП при лечении тяжело больных в палатах CCU. Это пилотное исследование показало безопасность и эффективность портативного прототипа прибора УНКП у больных в критических состояниях. Наблюдения подтверждают, что экстренная УНКП терапия может улучшить деятельность сердечно-сосудистой системы, и, возможно, клинические исходы у пациентов с ОКС и/или кардиогенным шоком.

Исследования гемодинамики и клинических эффектов УНКП начались в 1960-х используя, гидравлические компрессионные камеры. Сороф впервые применил наружную контрпульсацию у человека.[9,10] Наружную контрпульсацию применяли у 20 пациентов с кардиогенным шоком. Как сообщалось, смертность 65% была ниже, чем при внутриаортальной контрпульсации.[11]

Наружная контрпульсация предотвращала гипотонию, вызванную вазодилататором нитропрусидом, обеспечивавшим систолическую разгрузку левого желудочка фармакологическим способом, в то время, как наружная контрпульсация улучшала перфузию миокарда.[15] В многоцентровом исследовании 258 пациентов с острым инфарктом миокарда рандомизированы для наружной контрпульсации в течение 24 часов с момента установки диагноза или обычную терапию.[13]

У пациентов группы УНКП, госпитальная летальность была ниже (8,4%) по сравнению с контрольной группой (14,7%; p=0,12). У пациентов, получивших контрпульсацию, была ниже частота возвратной стенокардии, сердечной недостаточности и фибрилляции желудочков.

Были некоторые ограничения относительно ранних приборов наружной контрпульсации.[9-13,15] Компрессионные баллоны для ног не были достаточно мощными, чтобы обеспечивать эффективную систолическую разгрузку. Исследования обмена веществ сердца показали, что IABP снижала потребление кислорода миокардом, в то время как наружная контрпульсация увеличила потребность в кислороде. В исследованиях по изучению кровотока коронарного синуса во время кардиостимуляции первые приборы наружной контрпульсации не показали показали острых метаболических и гемодинамических положительных эффектов.[16,17]

Современная пневматическая система УНКП увеличивает внутрикоронарное давление и кровоток.[6] Улучшение коронарного перфузионного давления в дополнение к систолической разгрузке левого желудочка делает УНКП полезным гемодинамическим вспомогательным аппаратом. Недавнее исследование показало, что УНКП превосходит только медикаментозную терапию у стабильных амбулаторных больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Это проявляется в улучшении толерантности к физической нагрузке, функционального класса сердечной недостаточности и качества жизни.[18] Два наших пациента с острой митральной недостаточностью отметили уменьшение одышки во время УНКП. За время этого пилотного исследования мы не наблюдали какого-либо неблагоприятного воздействия из-за увеличения венозного возврата у пациентов с сердечной недостаточностью.

Это исследование ограничено небольшим количеством больных, включенных в одном центре. Так как исследование должно было определить безопасность и применимость УНКП, его целью не было оценить эффективность портативной УНКП в сравнению с другими методами лечения. Мы не можем заявить об изменениях аортального и диастолического артериального давления, так как у 6 из 10 пациентов давление измеряли неинвазивно. Субъективная оценка боли в груди и одышки была использована для определения безопасности.

В заключении можно сказать, что портативная система УНКП безопасна и применима для лечения тяжело больных, страдающих острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком, которым нельзя проводить IABP. Для таких больных полезны острые гемодинамические эффекты увеличения коронарной перфузии и систолическая разгрузка левого желудочка при помощи УНКП, обосновывают предположение о том, что УНКП может улучшить клинические исходы пациентов с острым коронарным синдромом и/или кардиогенным шоком.

Список использованных сокращений:
CCU - отделение интенсивной терапии для больных с острой коронарной недостаточностью;
IABP - инвазивная внутриаортальная баллонная контрпульсация;
ACS – острый коронарный синдром;
TIMI – тромболизис инфаркта миокарда;

Список литературы

1. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, et al.: The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1833-1840.
2. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, et al.: Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. J Investig Med 2002; 50:25-32.
3. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, et al.: Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70: 859-862.
4. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS: Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. Am J Cardiol 1995; 75: 840-841.
5. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, Fleishman B, Manzo K, et al.: Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 2002; 89: 822-824.
6. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W: Left venticular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation (EECP). Circulation 2002; 106: 1237-1242.
7. Meco M, Gramegna G, Yassini A, Bellisario A, Mazzaro E, et al.: Mortality and morbidity from intra-aortic ballon pumps. Risk analysis. J Cardiovasc Surg 2002; 43: 17-23.
8. Sirbu H, Busch T, Aleksic I, Friedrich M, Dalichau H: Ischaemic complications with intra-aortic ballon counterpulsation: incidence and menagement. Cardiovasc Surg 2000; 8:66-71.
9. Soroff HS, Birtwell WC, Giron F, Collins JA, Deterling RA Jr: Support of systemic circulation and left venticular assist by synchronous pulsation of extramural pressure. Surg Forum 1965; 16: 148-150.
10. Giron F, Birtwell WC, Soroff HS, Ruiz U, Collins JA, et al.: Assisted circulation by synchronous pulsation of extramural pressure. Surgery 1966; 60: 894-901.
11. Cohen LS, Mullins CB, Mitchell JH: Sequenced external counterpulsation and intraaortic ballon pumping in cardiogenic shock. Am J Cardiol 1973; 32: 656-661.
12. Mueller H: Are intra-aortic ballon pumping and external counterpulsation effective in the treatment of cardiogenic shock? Cardiovasc Clin 1977; 8: 87-102.
13. Amsterdam EA, Banas J, Criley JM, Loeb HS, Mueller H, et al.: Clinical assessment of external pressure circulatory assistance in acute myocardial infarction: report of a cooperative clinical trial. Am J Cardiol 1980; 45: 349-356.
14. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD: Chronic coronary artery disease. In Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (6th ed.) (Eds. Braunwald E, Zipes DP, Libby P). Philadelphia, PA: Saunders, 2001.
15. Parmley WW, Chatterjee K, Charuzi Y, Swan HJ: Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and diastolic augmentation (external counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1974; 33: 819-825.
16. Solignac A, Ferguson RJ, Bourassa MG: External counterpulsation: coronary hemodynamics and use in treatment of patients with stable angina pectoris. Cathet Cardiovasc Diagn 1977; 3: 37-45.
17. Kern MJ, Henry RH, Lembo N, Park RS, Lujan MS, et al.: Effects of pulsed external augmentation of diastolic pressure on coronary and systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease. Am Heart J 1985; 110: 727-735.
18. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, Abbottsmith CW, Fleishman BL, et al.: PEECH Investigators: Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1198-1205.

Усиленная наружная контрпульсация ограничивает гиперплазию интимы посредством модификации экспрессии стресс-чувствительного гена напряжения сдвига у геперхолестеринемических свиней

Yan Zhang, Xiaohong He, Xiaolin Chen, Hong Ma, Donghong Liu, Jinyun Luo, Zhimin Du, Yafei Jin, Yan Xiong, Jiangui He, Dianqiu Fang, Kuijian Wang, William E. Lawson, John C.K. Hui, Zhensheng Zheng and Guifu Wu

Circulation published online Jul 9, 2007;

Резюме

Предпосылки – усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это аппарат вспомогательного кровообращения, который может, увеличивая напряжение сдвига улучшить эндотелиальную дисфункцию. Хронической воздействие относительно высокого физиологического напряжения сдвига на эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов оказывает антипролиферативное и вазопротективное действие. Настоящее исследование выдвигает следующую гипотезу: УНКП тормозит гиперплазию интимы и развитие атеросклероза через модификацию экспрессии стрессочувствительного гена напряжения сдвига.

Методы и результаты – 35 свиней мужского пола рандомизированы в 3 группы: диета с высоким содержанием холестерина (n=11), диета с высоким содержанием холестерина плюс УНКП (n=17) и обычная диета (контрольная группа; n=7). Коронарные артерии, аорта животных подверглись гистопатологическому, иммуногистохимическому исследованию, а также Вестерн блот анализу. Пик диастолического напряжения сдвига артерии значительно увеличивался во время УНКП по сравнению с исходным состоянием (49,62±10,71 против 23,92±7,28 дин-см^2; p<0,001). Гиперплазия интимы наблюдалась в коронарных артериях группы с диетой с высоким содержанием холестерина, тогда как у животных, получающих УНКП, соотношение площади интимы-медиа значимо снизилось на 41,59% (21,27±10,00% против 36,41±16,69%; p=0,008). Гиперхолестеринемия уменьшала экспрессию эндотелиальной NO синтазы и увеличивала фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2. УНКП терапия смягчала эти неблагоприятные изменения.

Заключение – УНКП снижает гиперхолестерин-индуцированное повреждения эндотелия, тормозит пролиферацию и миграцию клеток гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает индекс ядерного антигена клеточной пролиферации, подавляет формирование внеклеточного матрикса и в конце концов тормозит избыточный рост интимы и развитие атеросклероза увеличивая напряжение сдвига на стенки артерии, что в свою очередь активизирует эндотелиальную NO синтазу/метаболическую NO и возможно подавляет чрезмерную активацию внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2. (Circulation. 2007; 116:&NA;-.)

Ключевые слова: атеросклероз ■ эндотелий ■ гиперхолестеринемия ■ синтез оксида азота ■ ремоделирование

Введение

В настоящее время признано, что гемодинамические воздействия регулируют многочисленные функции клеток в сердечно-сосудистой системе. Клетки сосудистого эндотелия (VECs) постоянно подвергаются и чувствительны к напряжению сдвига, вызываемому током крови. Напряжение сдвига модулирует структуру и функцию эндотелиальных клеток. Оно также является одним из основных факторов определяющих тонус артерий, ремоделирование сосудов и развития атеросклероза.[1] Было показано, что атеросклеротическое повреждение развивается преимущественно в определенных местах, таких как бифуркации или места отхождения ветвей - местах тур-

булентного кровотока или с низким напряжением сдвига[2]. С другой стороны, ламинарный поток, вызывающий физиологическое высокое напряжение сдвига, может определять противовоспалительные, антитромботические и антипролиферативные свойства.

Клиническая перспектива

Усиленная наружная контрпульсация – неинвазивный способ лечения лечения больных коронарной болезнью сердца, особенно, для тех больных, которые не подходят для процедур реваскуляризации или рефрактерны к стандартной фармакотерапии. УНКП уменьшает симптомы стенокардии и увеличивает переносимость физических нагрузок у большинства пациентов, прошедших лечение[4-5]. Растущее количество данных подтверждают идею, что улучшение функции эндотелия представляет важный механизм реализации клинического эффекта УНКП[6-7]. Однако раскрытие точного молекулярного механизма влияния остается труднодостижимо, нет данных по моделям животных с атеросклерозом, кроме как срочного применения УНКП.

Настоящее исследование было спланировано для изучения влияния УНКП на функцию сосудистого эндотелия, ремоделирование сосудов и атерогенез, а также для изучения экспрессии VEC генов в экспериментальной модели гиперхолестеринемии у свиней. Мы предположили, что УНКП может увеличить напряжение сдвига в организме (in vivo), улучшить структуру и функцию сосудистого эндотелия, ингибировать гиперплазию интимы, и в результате, приостановить атерогенез посредством модуляции экспрессии стрессчувствительного гена напряжения сдвига через активирование экспрессии эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и, возможно, подавления внеклеточной активности сигнал-регулируемой ½ киназы (ERK1/2).

Методы

Экспериментальная модель

35 Йоркширских самцов и Лендренских самок первого поколения свиней (Свиной комплекс Южного китайского университета, г. Гуанчжоу, Китай) весом в среднем 7,4 кг были случайно распределены на 3 группы (7,6±0,7 кг контрольная группа; 7,2±0,8 кг диета с высоким содержанием холестерина[CHOL]; 7,4±0,8 кг диета с высоким содержанием холестерина плюс УНКП [CHOL+EECP]). Все процедуры проводились в соответствии с Инструкцией по уходу и использованию лабораторных животных, опубликованной Национальным институтом здравоохранения США. 7 свиней кормили традиционным образом (контрольная группа) в течение 15 недель. 28 свиней были на атерогенной диете с высоким содержанием холестерина: 4% холестерина, 10% яичного порошка, 8% сала и 1,2% соли в течение 15 недель. Через 8 недель диеты с высоким содержанием холестерина, и продолжением нахождения на атерогенной диете, 17 гиперхолестеринемических свиней подверглись УНКП (группа [CHOL+EECP]). Остальные 11 свиней послужили гиперхолестеринемическим контролем (группа [CHOL]). Все свиньи были анестезированы 5-10 мг мидозалама внутримышечной инъекцией и в/в инфузией 3%-го раствора пентобарбитала 10 мг/кг в час. Пробы крови были собраны исходно и на 8-й, 12-й и 15-й неделе исследования для определения липидных профиля (Хитачи 7170A Токио, Япония) и вязкости крови (Rheocalc V2.1 Brookfield Engineering Laboratory, Inc, Middle-boro, Mass). На 15-й неделе выполнена эвтаназия токсической дозой 10%-го раствора хлорида калия, введенной в сердце.

Протокол УНКП

Свиньи группы [CHOL+EECP] в целом получили 34±2 часа УНКП, 2-часовые сеансы раз в два дня в течение семинедельного периода, что соответствует стандартному протоколу клинической УНКП. С использованием клинической системы (Shuangshan EECP-MCI, г. Гуанчжоу, Китай) УНКП проводилась после того, как свиней клали на левый бок и надевали два набора манжет, которые фиксировали нижние конечности и бедра свиньи. Манжеты последовательно накачивали воздухом в направлении, от дистальных к проксимальным, в раннюю диастолу и быстро сдувались прямо перед систолой. Давление в манжетах составляло от 0,035 до 0,040 мПа/см². Эффективные гемодинамические изменения УНКП были продемонстрированы достижением отношением диастола-систола>1,2 при использовании плетизмографии.

Гемодинамические измерения

На 15-й неделе выполняли допплерографию кровотока с использованием ультразвуковой системы (ATL-HDI-5000, Phillip Com America) оснащенной ЭКГ контролем и 5-10 МГц мультичастотным линейным ультразвуковым датчиком с высокой разрешающей способностью, как было описано раннее[8]. Для вычисления напряжения сдвига, внутреннего диаметра и скорости кровотока в правой плечевой артерии исследования выполнены до УНКП и во время ее проведения. Максимальную диастолическую скорость регистрировали как среднюю трех сердечных циклов.

Величина напряжения сдвига на стенке сосуда (τ) была рассчитана в соответствии с формулой[9] τ (дин/см²)=4ηV/ID, где η – это вязкость, выраженная в пуаз, V – скорость кровотока, выраженная см/сек, а ID – это внутренний диаметр, выраженный в сантиметрах.

Морфологический анализ

В конце эксперимента сегмент 1 см левой передней нисходящей венечной артерии (LAD), дистальнее на 0,5 см от бифуркации ствола левой коронарной артерии, был собран, зафиксирован, а затем разделен на три сегмента: проксимальный, средний и дистальный. Сегменты, залитые парафином, были разделены на поперечные срезы толщиной 4 μm и окрашены гематоксилином-эозином или альдегидом фуксином Гомори. Параметры были измерены в масштабе ×40 с использованием Системы автоматического анализа изображений Zeiss-KONTRON IBAS 2.5 (Зеис, Мюнхен, Германия). Для оценки ремоделирования сосудов были рассчитаны интимо-медиальное отношение, и отношение стенка- просвет сосуда. Чтобы измерить отложение коллагена в стенках коронарной артерии, были просканированы секции, обработанные Gieson, чтобы определить процентное отношение интимальной области и частично медиальной области, занятой коллагеном. Для каждой левой передней нисходящей венечной артерии (LAD) было проанализировано, по крайней мере, 3 секции различных сегментов. Сегменты LAD были обработаны для растровой электронной микроскопии (Hitachi S520). Морфологический анализ, Western blot денситометрия и иммуногистохимический анализ были проведены лаборантами, которые ничего не знали о критериях разделения групп.

Иммуногистохимическое исследование

Серийные, залитые парафином поперечные срезы левой передней нисходящей венечной артерии (LAD) использовались для иммунного окрашивания в соответствии со стрептавидин-биотиновым комплексом или иммуногистохимическим методом Elivision[10]. Срезы инкубировались с поликлональными фосфо-ERK антителами кролика (в разведении 1:100; Cell Signaling Technology, Danvers, Mass), с поликлональными антителами eNOS (при растворе 1:70; Биотехнология Santa Cruz, Inc, Santa Cruz, Calif), с антителами анти-пролиферирующего ядерного антигена клеток (PCNA) мышей (в разведении 1:100; Dako, Glostrup, Denmark) или с моноклональными гладкомышечными α-актиновыми антителами мышей (в разведении 1:100; Boster Biological Technology, Inc, Wuhan, China). Индекс пролиферации был определен как процентное соотношение PCNA-положительного числа клеток против общего числа клеток, содержащих ядро. Определяли процентное отношение площади интимы к площади α-актинпозитивной интимы. Контроль в случае отсутствия антител также был выполнен.

Western blot –анализ

Дуга аорты была мгновенно заморожена и гомогенизирована в реагенте экстрагирования тканевого белка (T-PER)(Pierce Chemical Co, Rockford, Ill) при 0^0C-4^0C. Концентрация белка определена системой белкового спектра соответственно производителю (Bio-Rad Dc; Bio-Rad Laboratories, Hercules, Calif). Равные количества общего белка, 30 μg каждое, подверглись электрофорезу в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE) с использованием 6% геля для eNOS и 10% геля для фосфо-ERK1/2. Отделившийся белок был перенесен электрофорезом в Hybond-PVDF (ПВДФ) мембраны (Amersham Pharmacia Bio). После блокировки мембраны инкубировались с eNOS антителами (в разведении 1:200) в течение ночи или антителами фосфо-ERK1/2 (в разведении 1:1000; набор фосфоПлюс, клеточная сигнализация) при 30 V и 4^0C, затем они инкубировались с вторичным конъюгированным антителом пероксидазы из хрена (1:2000) и подвер-

гались рентгенограмме с использованием улучшенной хемилюминесцентной иммуноблотинговой системы обнаружения. Количество белка было определено денситометрией.

Затем, мембраны были отслоены в стриппинг-буфере (100 mmol/L β-ME, 2% SDS, 62.5 mmol/L Tris-HCI, pH 6.8) при 48^0C на 30 мин, затем были заблокированы, инкубированы с общим числом антител ERK1/2 (подобно варианту, описанному выше, при растворе 1:1000) и определены как внутренний контроль.

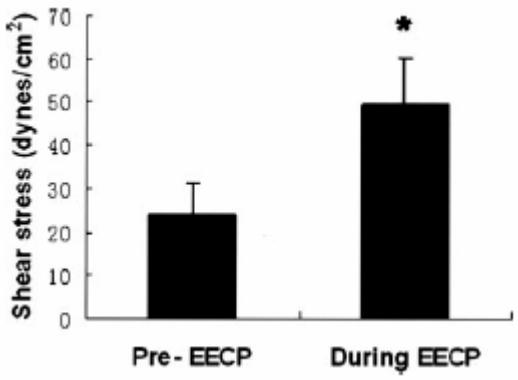


Рис.1 Влияние УНКП на напряжение сдвига правой плечевой артерии свиньи. УНКП значительно увеличила пиковое диастолическое напряжение сдвига. Данные представлены как средняя ± стандартное отклонение 13 свиней группы CHOL+EECP. *P<0.05, исходно против во время EECP.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее±SD, пока не высветится обратное. Когда однородность дисперсии была подтверждена тестом однородности дисперсии Levene, статистическое сравнение трех групп было осуществлено однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Если результаты F-теста были < 0,05, то вторичное сравнение осуществлялось с поправкой Бонферрони. Значение p<0,05 рассматривалось как статистически значимое. В случае неправильного распределения в качестве альтернативы использовали критерий ранжирования Крускала-Уоллиса, с p<0,05 выражающим значимое различие. Вторичные сравнения осуществлялись с помощью теста Манна-Уитни для двух независимых образцов, записывая точную двустороннюю значимость. Для исключения ошибок из-за множественных сравнений, уровни значимости уточнялись методом Хольма. Это использовалось, например, в результатах, представленных на рис.5: p<0,017 рассматривалось как статистически значимое для сравнения группы на диете с высоким содержанием холестерина [CHOL] против контрольной группы, p<0,025 для группы [CHOL] против группы с диетой с высоким содержанием холестерина плюс УНКП [CHOL+EECP], и p<0,005 для контрольной группы против группы [CHOL+EECP].

В случае многократных повторных измерений (измерения уровня холестерина и липопротеина низкой плотности), выполняли анализ повторных измерений с основными линейными моделями полного однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), за которым следовали вышеупомянутые методы. Для всех статистических расчетов использовалось программное обеспечение SPSS 13.0.

Авторы имеют полный доступ к данным и несут ответственность за их целостность. Все авторы ознакомлены и согласны с рукописью.

Результаты

Характеристика группы свиней диеты с высоким содержанием холестерина плюс УНКП

В конце исследования на 15-й неделе масса тела группы с диетой с высоким содержанием холестерина плюс УНКП [CHOL+EECP] был немного, но не значимо ниже веса группы свиней на диете с высоким содержанием холестерина [CHOL] без УНКП (p<0,05) (Таблица). Результатом атерогенной диеты стало 4,79 –кратное увеличение уровня сывороточного холестерина и 6,66 кратное увеличение уровня липопротеина низкой плотности в группе [CHOL]. Уровни холестерина группы CHOL+EECP были немного ниже, чем у группы [CHOL], но не значимо (p>0,05).

Гемодинамический эффект УНКП

На 15-й неделе вязкость крови в группе CHOL+EECP составила 3,8±0,4 мПа (0,038±0,004 пуаз). Максимальная скорость кровотока, зафиксированная в диастолу в правой плечевой артерии допплерографически во время УНКП, была значительно выше, чем до УНКП (24,62±4,74 против 59,48±13,60; p<0,001). Внутренний диаметр правой плечевой артерии значимо не изменился во время УНКП (1,65±0,42 против 1,68±0,44мм; p<0,05). Максимальное диастолическое напряжение сдвига на артерии во время УНКП возросло в два раза по сравнению с исходом (23,92±7,28 против 49,62±10,71 дин/см³; p<0,001), как показано на рис 1.

Характеристика групп и морфологический анализ левой передней нисходящей венечной артерии свиней на 15-й неделе

Характеристики	Контроль (n=7)	CHOL (n=11)	CHOL + УНКП (n=17)
вес тела, кг	71,50±4,80	72,71±6,35	70,38±2,32
холестерин, ммоль/л	1,88±0,32	9,01±2,89*	6,98±2,85*
липопротеин низкой плотности, ммоль/л	0,91±0,27	6,06±2,47*	4,72±2,57*
доля гладкомышечной клетки, %	15,13±13,84	53,11±16,61*	24,54±17,45†
индекс ядерного антигена пролиферирующих клеток, %	42,01±18,65	75,07±12,47*	51,72±12,62†
доля коллагена, %	12,35±6,85	26,55±10,05*	12,03±2,94†
область интимы, 0^3 μм²	11,58±5,67	28,72±14,25*	13,61±6,84†
медиальная область, $\times 10^3$ μм²	59,38±14,56	73,92±11,29	65,28±11,64
отношение площади интима-медиа, область, %	19,70±9,01	36,41±16,69	21,27±10,00†
диаметр просвета, μм	355,43±123,47	339,50±42,88	355,42±44,87
толщина стенок, μм	55,62±6,79	77,84±11,15*	60,39±10,75†
отношение толщина стенки-просвет, %	18,04±8,23	23,95±4,44	17,57±4,70

Значение среднее ±SD (стандартное отклонение)
* p<0,01 по сравнению с контрольной группой
† p<0,01 по сравнению с группой [CHOL]

Морфологические исследования

Электронный микроскопический анализ

Поверхность просвета коронарных артерий CHOL группы была покрыта значительным количеством адгезированных клеток, а эндотелиальные клетки сосудов были также беспорядочно выстроены и заметно слущены, представляя значимое повреждение эндотелия (рис. 2 B). Напротив, в группе CHOL+EECP наблюдалось меньше клеточной адгезии и меньше десквамированных эндотелиальных клеток, кроме того, отмечена тенденция того, что VECs стремились выстраиваться параллельно направлению току крови, как показано на рис. 2 C.

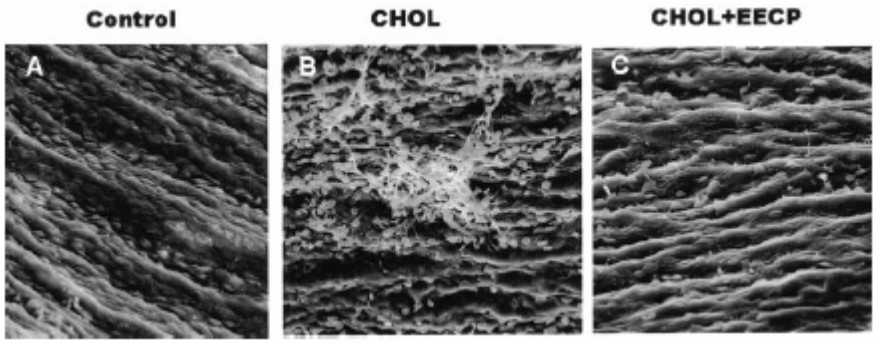


Рис. 2 Электронная микроскопия левых передних нисходящих венечных артерий свиней (увеличение ×500). A –микроснимок контрольной группы. B - микроснимок группы CHOL. Поверхность просвета покрыта значительным количеством адгезированных клеток; наблюдался серьезный эндотелиальный беспорядок клеток и их слущивание. C - микроснимок группы CHOL+EECP.

Наблюдается меньшее количество адгезированных клеток. Эндотелиальные клетки сосудов, выстраиваются параллельно току крови.

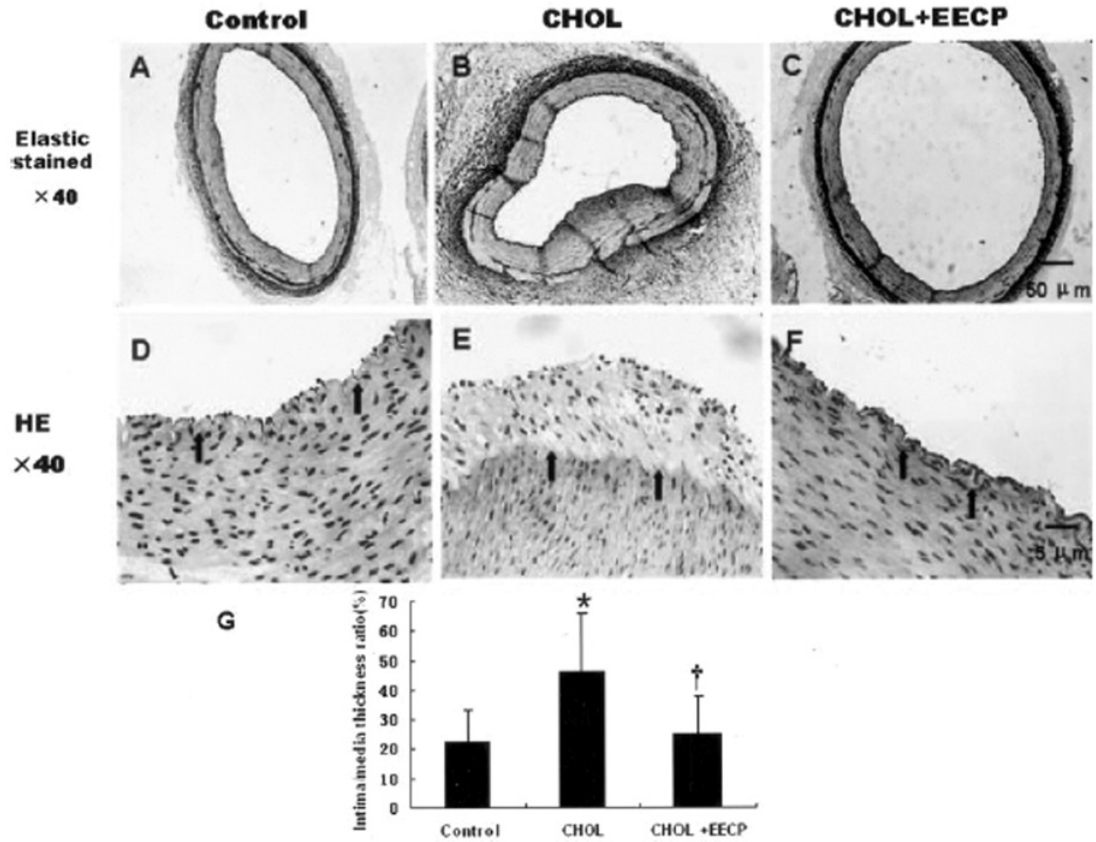


Рис.3 Влияние УНКП на гистоморфологию и гиперплазию интимы левых передних нисходящих венечных артерий (LAD) гиперхолестеринемических свиней. A, B и C – микрофотоснимки (увеличение ×40) гибких окрашенных LAD (темно-фиолетовый). D, E и F – наглядные микрофотоснимки (увеличение×400) срезов LAD, окрашенных гематоксилином-эозином (HE). A и D – контрольная группа. B и E – группа [CHOL]. C и F – группа [CHOL+EECP]. G – влияние УНКП на отношение толщины интимы-медиа левых передних нисходящих венечных артерий свиней (LAD). Значимое утолщение интимы наблюдается в группе [CHOL]. Результатом УНКП является уменьшение гиперплазии интимы в группе [CHOL+EECP]. Стрелками показана внешняя эластичная пластинка. Данные представлены в виде среднее ± SD (допустимое отклонение). * $p=0,007<0,05$; † $p=0,002<0,05$ против группы [CHOL], однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Бонферрони.

Гиперплазия интимы

В левых передних нисходящих венечных артериях (LAD) группы CHOL ярко выражено утолщение интимы и значимое атеросклеротическое повреждение, как показано на рис. 3B и 3E. Морфометрический анализ выявил, что площадь интимы ($p=0,004<0,025$ против контрольной группы) и толщина стенок ($p=0,001$ против контрольной группы) были значительно больше у группы [CHOL], чем у нормальной контрольной группы, как показано в таблице. У свиней группы [CHOL+EECP] площадь интимы была значительно меньше ($p=0,001<0,017$ против группы [CHOL]) и толщина стенок артерий была значительно тоньше ($P=0,001<0,05$ против группы [CHOL]), чем в группе [CHOL], как показано на рис. 3C и 3F. Тем временем различия площади медии, ее толщины и площади внутренней эластической пластинки среди трех групп не достигли статистической значимости ($p\geq0,05$). УНКП привела значимому снижению отношения интима-медиа ($p=0,008<0,017$ против группы [CHOL]) и отношения стенка-просвет сосуда ($p=0,004<0,05$ против группы [CHOL]), показывая тем самым антигиперпластический эффект (Таблица).

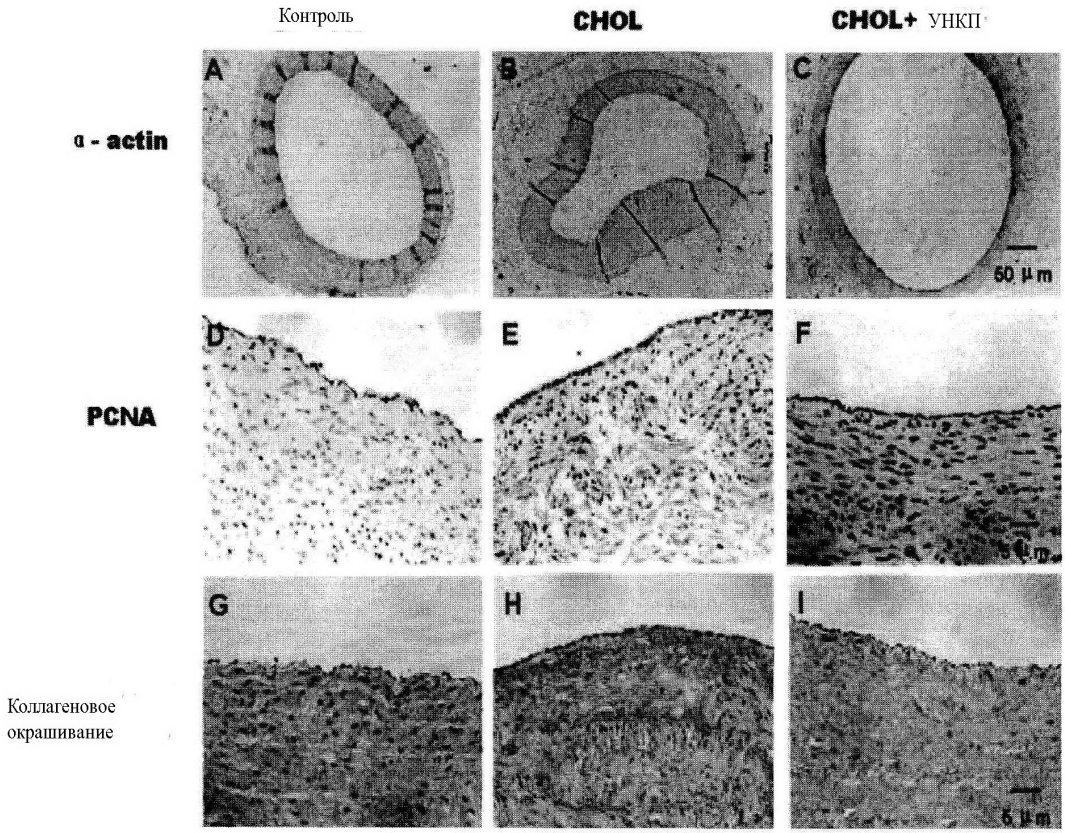


Рис.4 Влияние УНКП на ремоделирование сосудов у гиперхолестеринемических свиней. A, B и C – наглядные микрофотоснимки гладкой мускулатуры – характерное α-актиниммуногистохимическое окрашивание левых передних нисходящих венечных артерий (LAD) (коричневый, увеличение×40). В группе [CHOL] гладкомышечные клетки сосудов (VSMCs) пролиферировали и мигрировали из средней оболочки в интиму. В группе [CHOL+EECP] меньшая толщина интимы сопровождалась меньшим количеством VSMCs в интиме. D, E и F – Иммуногистохимическое окрашивание против PCNA левых передних нисходящих венечных артерий (LAD) (коричневый, увеличение×400). A, D и G – контрольная группа. B, E и H – группа [CHOL]. C, F и I – группа [CHOL+EECP]. Наблюдался выраженный рост числа PCNA-положительных клеток в группе [CHOL]. У животных после УНКП пролиферативные изменения приостанавливались в значительной степени. G, H и I – V-G коллагеновое окрашивание LAD (красный, увеличение×400). Значительное накопление коллагена наблюдалось в группе [CHOL], но оно было приостановлено-УНКП.

Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов

У гиперхолестеринемических свиней гладкомышечные клетки сосудов (VSNCs) пролиферировали и мигрировали из средней оболочки в интиму через поврежденную и дезорганизованную эластическую мембрану (рис 4B). Объем фракции гладкомышечных клеток сосудов (VSNCs), как показано процентным соотношением площади интимы, занятой гладкомышечными клетками в интиме[11], значимо увеличился в группе [CHOL], в сравнении с контрольной группой ($p=0,005<0,05$), как показано в таблице. УНКП уменьшило долю гладкомышечных клеток на 53,79% по сравнению с группой [CHOL] ($p=0,003<0,05$). Эти результаты показывают, что уменьшение толщины интимы LAD свиней группы [CHOL+EECP] сопровождалась уменьшением количества гладкомышечных клеток сосудов (VSNCs) в интиме (рис 4C).

Коэффициент пролиферации

Как показано на рис. 4, PCNA-положительные клетки (в основном VECs и VSMCs) были обнаружены в интиме и в средней оболочке LAD. PCNA-положительный коэффициент был значительно выше в коронарных артериях группы [CHOL], чем у контрольной группы ($p<0,001$ против контрольной группы), как показано на рис. 4 E и в таблице. Уменьшенное число PCNA-положительных клеток в коронарных артериях группы [CHOL+EECP] ($p=0,005<0,025$ против группы [CHOL]) показывало, что пролиферативные изменения, вызванные гиперхолестеринемией, были в значительной степени восстановлены вмешательством УНКП (Рис. 4F).

Ремоделирование коллагена

В гиперплазированной интиме LAD наблюдалось истончение и разрывы внутренней эластичной мембраны, и пролиферация эластичного фибрина, и его дезорганизация (рис 3B). Также было отмечено значительное отложение коллагена в гиперплазированной интиме и частично в средней оболочке ($p=0,001<0,025$ против контрольной группы) (рис. 4H). Процентное соотношение коллаген-положительной области в группе [CHOL+EECP] было значительно ниже, чем в группе [CHOL] ($P<0,001$). Данные результаты показывают, что пролиферация соединительной ткани сосудов и внеклеклеточной матрицы, вызванная гиперхолестеринемией, была приостановлена УНКП, как показано в таблице и на рис. 4I.

Влияние УНКП на уровень экспрессии протеина eNOS

Микроснимки LAD свиней с иммуногистохимическим окрашиванием антител eNOS показаны на рис.5. Протеин eNOS локализировался в основном в VECs (эндотелиальных клетках сосудов). В группе [CHOL] наблюдалось более слабая экспрессия eNOS (рис. 5B). В группе [CHOL+EECP] снижение экспрессии eNOS было незначительным (рис. 5C).

Western блоттинг показал, что количество eNOS протеина было значительно снижено в группе [CHOL], по сравнению с контрольной группой ($p=0,009<0,017$). Уровень eNOS протеина в группе [CHOL+EECP] был в 3,16 выше, чем в группе [CHOL] ($p=0,023<0,025$ против группы [CHOL]). Данные результаты предполагают, что УНКП значительно увеличивает экспрессию протеина eNOS и ослабляет выраженное ингибирование экспрессии eNOS, вызванное гиперхолестеринемией. Изменения, наблюдавшиеся в Western блоте, согласовывались с результатами иммуногистохимии.

Влияние УНКП на активность фосфо-ERK1/2

Как показано иммуногистохимическим окрашиванием с фосфо- ERK1/2 на рис.6, фосфорилированный (активированный) ERK1/2, определенное по коричневому окрашиванию, был обнаружен в основном в ядрах VECs и в гладкомышечных клетках. В местах атеросклеротического повреждения фосфо- ERK1/2 протеин был в изобилии в гиперплазированной интиме (Рис. 6B). Пположительно-окрашенных ядер не наблюдалось в интиме группы [CHOL+EECP].

Как показано Western блот анализом, активность ERK1/2 (выраженная как отношение фосфо-ERK1/2 к общему ERK1/2) была выше в группе [CHOL] ($p=0,035<0,017$ для ERK1 и $p<0,001$ для ERK2 против контрольной группы). В группе [CHOL+EECP] активность ERK1/2 показала тенденцию к снижению ($p=0,036<0,025$ для ERK1 и $p=0,026<0,025$ для ERK2 против группы [CHOL]), как показано на рис. 6E. Данные результаты показывают, что вмешательство УНКП значительно приостановило фосфорилирование ERK1/2, вызванное гиперхолестеринемией. Из-

менения, наблюдавшиеся в западном блоте, также согласовывались с результатами иммуногистохимии.

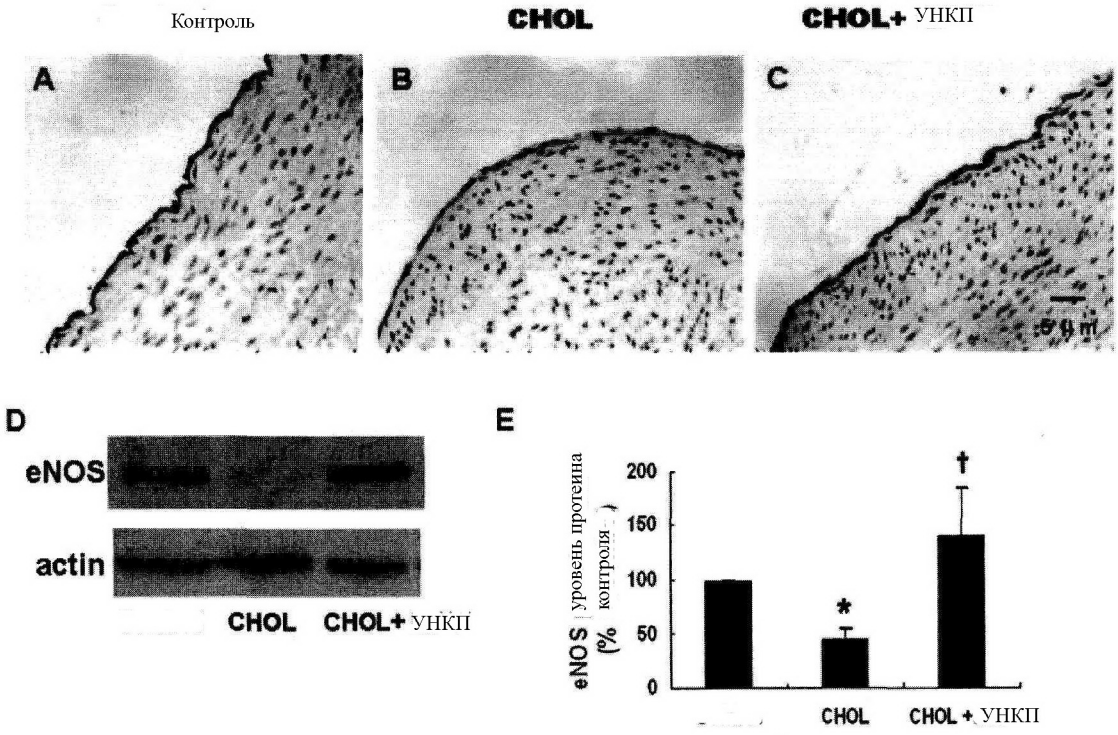


Рис. 5 Влияние УНКП на экспрессию протеина eNOS. A, B и C – иммуногистохимия (увеличение×400) eNOS в LAD трех групп (VECs, окрашенные коричневым). Экспрессия протеина eNOS была значимо снижена в группе [CHOL], но в группе [CHOL+EECP] она была в значительной степени восстановлена. A – контрольная группа. B - группа [CHOL]. C – группа [CHOL+EECP]. D – наглядные Western блот полосы eNOS в аортах свиней. Полосы актина служили в качестве контроля для равного заполнения протеином. E – гистограммы, показывающие интенсивность флюоресценции полос, выраженной коэффициентом контроля. Результаты представлены, как среднее ± SEM пяти независимых экспериментов из 27 образцов протеина свиней. Экспрессия протеина eNOS была ингибирована в группе [CHOL] и увеличена в группе [CHOL+EECP]. * $p=0,009<0,017$, группа [CHOL] против контрольной группы; † $p=0,023<0,025$ группа [CHOL+EECP] против группы [CHOL], тест Манн-Уитни и метод Хольма.

Обсуждение

Напряжение сдвига вероятно наиболее важный локальный фактор, способный влиять на атерогенез. В крупных артериях значение напряжения сдвига находится в диапазоне от 10 до 70 дина/см². Уровень артериального напряжения сдвига (>15 дина/см²) вызывает эндотелиальный покой и атеропротективный профиль экспрессии гена, тогда как низкое напряжение сдвига (<4 дина/см²), превалирующее в областях, предрасположенных атеросклерозу, стимулирует атерогенный фенотип. Напряжение сдвига регулирует структуру и функцию эндотелиалия путем регуляции экспрессии механочувствительных генов. VECs, подверженные длительному ламинарному напряжению сдвига на относительно высоком уровне имеют более низкую скорость синтеза ДНК, чем в условиях статического состояния[12]. У животных с сосудистыми шунтами[13] или со стентированными сосудами[14], повышенное локальное напряжение сдвига вызывает регрессию гиперплазии интимы.

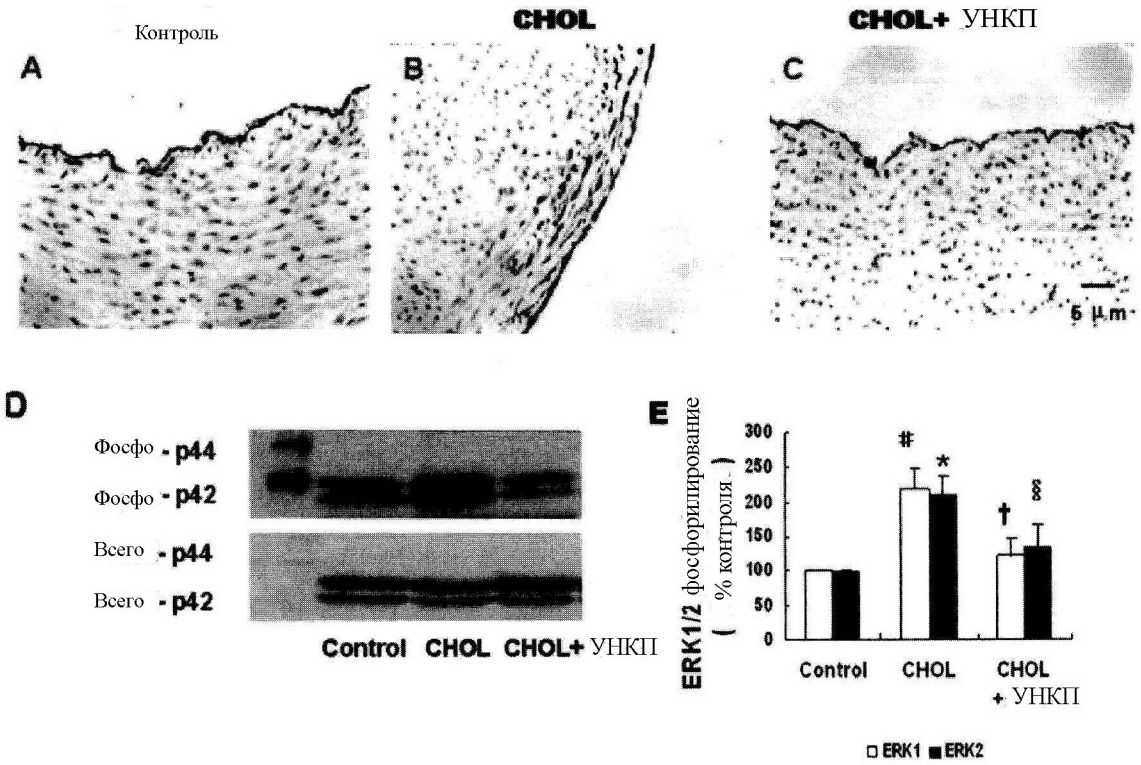


Рис.6 Влияние УНКП на активацию ERK1/2, вызванную гиперхолестеринемией. A, B и C – микрофотоснимки (увеличение×400) иммуногистохимического окрашивания против ERK1/2 (коричневое окрашивание, ядро локализировано) LAD свиней. Экспрессия фосфо-ERK1/2 значительно увеличилась в группе [CHOL], но приостановилась в группе [CHOL+EECP]. A – контрольная группа. B - группа [CHOL]. C – группа [CHOL+EECP]. D – наглядные западные блот ленты фосфо-ERK1/2 и общее ERK1/2 (после отслаивания) аорты свиньи. E - гистограммы, показывающие интенсивность флюоресценции бэндов/лент, выраженной как отношение фосфо/общее ERK1/2. Фосфорилирование ERK1/2, вызванное гиперхолестеринемией, было приостановлено в группе [CHOL+EECP]. Результаты выражены, как среднее ±SEM шести независимых экспериментов из 32 образцов протеина свиней. #P=0,035<0,017 для ERK1 группы [CHOL] против контрольной группы;
*p=0,001<0,017 для ERK2 группы
[CHOL] против контрольной группы;
†p=0,036<0,025 для ERK1 группы [CHOL+EECP] против группы [CHOL];
§p=0,026<0,025 для ERK2 группы [CHOL+EECP] против группы [CHOL];
тест Манн-Уитни и метод Хольма.

Было продемонстрировано, что у человека возрастание напряжения сдвига тормозит гиперплазию неоинтимы после имплантации стента[15,16].

Последовательное систолическое спускание/диастолическое надувание манжет во время УНКП приводит к систолической разгрузке и диастолической аугментации, результатом чего является увеличение кровотока пульсирующим образом. В настоящем исследовании данные показали, что во время УНКП максимальное диастолическое артериальное напряжение сдвига на стенки сосуда возросло в 2 раза. УНКП определенно повышает напряжения сдвига артериальных стенок в организме, тогда как большинство лекарств не смогли продемонстрировать такой благоприятный гемодинамический эффект.

Используя гистопатологические и морфологические исследования, мы на примере свиней показали очевидность того, что УНКП уменьшает повреждения эндотелия, вызванные гиперхолестеринемией, останавливает ремоделирование коллагена и тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов (VSNCs), эти результаты подтверждаются снижением клеточного пролиферативного индекса. Значительное влияние УНКП на эти основные компоненты атеросклеротического повреждения обеспечивает поддержку гипотезы о том, что УНКП может ограничивать гиперплазию интимы, вызванную гиперхолестеринемией.

Острый рост касательного напряжения может вызвать активное образование NO, которое играет решающую роль в расслаблении сосудов, тогда как хроническое образование NO из-за повышенного напряжения сдвига может служить в качестве антиатерогенной и антивоспалительной молекулы[17]. Будучи основным, лимитирующим скорость образования NO, NO синтаза, восприимчивая напряжению сдвига через промоторную область гена, NO синтаза может быть механосенсором, обусловливающим высвобождение NO с долгосрочными гемодинамическими изменениями[18]. Предыдущие исследования показали, что первичный дефект синтеза NO может ускорять образование неоинтимы и ослаблять эндотелиальную функцию. Напротив, стратегии, направленные на увеличение локального образования NO, такие как перенос eNOS генов[20] или доставка донора NO[21], тормозит утолщение неоинтимы после повреждения артерии. Как клиническое исследование, так и опыты на животных в нашей лаборатории показали, что УНКП увеличила уровень плазмы NO и экспрессию генов eNOS[22,23]. В настоящем исследовании наши результаты показывают, что гиперхолестеринемия значительно снизила уровень протеина eNOS, тогда как УНКП значительно увеличила экспрессию протеина eNOS.

Широко известно, что регулярные физические упражнения улучшают эндотелиальную функцию за счет повышения кровообращения и напряжения сдвига, что в свою очередь увеличивает eNOS/NO метаболизм[24]. В данном аспекте механизм УНКП подобен физическим упражнениям. Так как большинство кардиологических пациентов не могут делать физические упражнения в достаточной мере для того, чтобы достигнуть подобного уровня увеличения артериального напряжения сдвига, то УНКП может помочь обеспечить защиту сосудов, подобную интенсивным физическим упражнениям.

Торможение фосфорилирования ERK1/2 оказалось критическим в торможении NO ингибированной клеточной пролиферации[25]. Оказалось, что пероксинитрит и супероксид NO, вызванные напряжением сдвига, действуют как сигнальные молекулы в зависимой от потока активации митоген-активируемой протеинкиназы. Предыдущее исследование документально доказало, что экзогенный NO посредничает с временной градиентной активацией, вызванной сдвигом, и с постоянной отрицательной негативной модуляцией фосфо-ERK1/2, вызванной сдвигом[26]. С другой стороны, NOS блокада стимулирует синтез протеина расширением фосфорилирования ERK1/2 в крупных артериях[25]. Как центральный элемент ростового сигнального пути, ERK1/2 напрямую вовлекается в перенос сигналов из рецепторов фактора роста в ядро, чтобы регулировать транскрипцию генов и синтез протеина, что приводит к пролиферации, дифференциации или апоптозу. В настоящем исследовании фосфорилирование ERK1/2 было активировано в контрольной группе гипохолестеринемических свиней, тогда как в группе УНКП оно подавлялось. Фосфорилирование ERK1/2 было связано обратной зависимостью с экспрессией eNOS, соответствуя предыдущим исследованиям[25,26]. Данные результаты предполагают, что УНКП помогает VECs сохранять атерозащитный генный профиль и противостоять разрушительному эффекту гиперхолестеринемии.

Одним ограничением настоящего исследования является относительно малое количество образцов, что может повлиять на мощность статистических тестов. Активность ERK показала тенденцию к подавлению у животных, подвергшихся УНКП, по сравнению с гиперхолестеринемическим контролем, но различия не достигли статистической значимости размер образцов, возможно, был недостаточно мощным. Другое ограничение относится к возможной систематической ошибке оценки в гемодинамических допплерографических измерениях, осуществленных тем же самым лаборантом по ультразвуку, от которого не скрывалось назначение группы. К тому же, гемодинамические параметры измерялись в периферической артерии, и поэтому не могут быть использованы напрямую для вынесения какого-либо заключения о напряжении сдвига в коронарном кровообращении. И еще одно ограничение относится к недостатку контрольной группы, которая использовала некоординированную УНКП.

В заключение, настоящее исследование демонстрирует взаимосвязь УНКП-опосредованного повышенного напряжения сдвига с торможением гиперплазии интимы, при поддержании антиатерогенного влияния хронического воздействия напряжение сдвига. Также настоящее исследование предполагает, что УНКП должна рассматриваться как терапевтическая стратегия для лечения больных с атеросклеротическими окклюзирующими заболеваниями.

Клиническая перспектива

Напряжение сдвига на стенках сосудов является, возможно, наиболее важным локальным фактором, влияющим на атерогенез. Сниженное напряжение сдвига, которое превалирует в областях, склонных к атеросклерозу, обычно приводит к атеросклерозу, тогда как физиологическое касательное напряжение на относительно высоком уровне имеет анти пролиферативный и сосудопротективный эффект. В настоящем исследовании усиленная наружная контрпульсация (УНКП) используется как средство увеличения касательного напряжения, в целях определения ее воздействия на гиперплазию интимы, вызванную гиперхолестеринемией. Гистопатологический, морфологический и молекулярный биологический методы для доказательства очевидности свиной модели и для демонстрации того, что УНКП помогает устранить эндотелиальное повреждение, ослабить ремоделирование коллагена, остановить пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также тормозит гиперплазию интимы. Клинически было показано, что УНКП увеличивает продукцию NO и улучшает эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии. Наша модель делает дальнейший шаг в изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе клинических эффектов, достигнутых УНКП. Данные результаты раскрывают новую методику регулирования экспрессии стрессочувствительного гена, предлагая УНКП в качестве действенной лечебной стратегии для предотвращения и лечения атеросклероза.

Список литературы

1. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. Lab Invest. 2005;85:9 –23.
2. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in
1. atherosclerosis. JAMA. 1999;282:2035–2042.
2. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LCM, Wofovitz E. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol. 2003;81:177–199.
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and angina episodes. J Am Coll Cardiol. 1999;33: 1833–1840.
4. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2001;37:93–99.
5. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1761–1768.
6. Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS, Chouraqui P, Rotstein Z, Hod H. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. J Am Coll Cardiol. 2003;42: 2090–2095.
7. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Farinaro E, Gnasso A. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. Stroke. 2004;35: 464–468.
8. Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnulo V, Novara GD, Mattioli PL, Pujia A. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. Circulation. 1996;94: 3257–3262.
9. Nan KJ, Guo H, Ruan ZP, Jing Z, Liu SX. Expression of p57kip2 and its relationship with clinicopathology, PCNA and p53 in primary hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2005;11:1237–1240.
10. Mattsson EJR, Kohler TR, Vergel SM, Clowes AW. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:2245–2249.
11. Lin K, Hsu PP, Chen BP, Yuan S, Usami S, Shyy JYJ, Li YS, Chien S. Molecular mechanism of endothelial growth arrest by laminal shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:9385–9389.
12. Wentzel JJ, Gijsen FJH, Stergiopulos N, Serruys PW, Slager CJ, Krams R. Shear stress, vascular remodeling and neointimal formation. J Biomech. 2003;36:681– 688.

13. Carlier SG, Damme LCA, Blommerde CP, Wentzel JJ, Langehove GV, Verheye S, Kockx MM, Knaapen MWM, Cheng C, Gijsen F, Duncker DJ, Stergiopulos N, Slager CJ, Serruys PW, Krams R. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation. Circulation. 2003;107:2741–2746.
14. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, Ilegbusi OJ, Yeghiazarians Y, Popma JJ, Orav J, Kuntz RE, Feidman CL. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. Circulation. 2003;108:438–444.
15. Boo YC, Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. Am J Physiol. 2003;285:C499–C508.
16. Klein-Nulend J, Helfrich MH, Sterck JGH, MacPherson H, Joldersma M, Ralston SH, Semeins CM, Burger EH. Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent. Biochem Biophys Res Commun. 1998;250:108 –114.
17. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. J Clin Invest. 1998;101:731–736.
18. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointimal formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb. 1994; 14:753–759.
19. Varenne O, Pislaru S, Gillijns H. Local adenovirus-mediated transfer of human endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. Circulation. 1998;98:919 –926.
20. Kaul S, Cercek B, Rengstrom J, Xu XP, Molloy MD, Dimayuga P, Parikh AK, Fishbein MC, Nilsson J, Rajavashisth TB, Shah PK. Polymeric-based perivascular delivery of a nitric oxide donor inhibits intimal thickening after balloon denudation arterial injury: role of nuclear factor-kappaB. J Am Coll Cardiol. 2000;35:493–501.
21. Akhtar M, Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, Michaels AD. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. Am J Cardiol. 2006;98:28 –30.
22. Qian XX, Zheng ZS, Wu WK, Chen YM. Effects of external counterpulsation on the nitric oxide and nitric oxide synthase in myocardial infarction canines. Acad J Sun Yat-sen Uni Med Sci. 1999;20:257–260.
23. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. J Am Coll Cardiol. 1996;28:1652–1660.
24. Martens FMAC, Demeilliers B, Girardot D, Daigle C, Dao HH, deBlois D, Moreau P. Vessel-specific stimulation of protein synthesis by nitric oxide synthase inhibition: role of extracellular signal-regulated kinases 1/2. Hypertension. 2002;39:16 –21.
25. Bao XP, Lu CA, Frangos JA. Mechanism of temporal gradients in shear-induced ERK1/2 activation and proliferation in endothelial cells. Am J Physiol. 2001;281:H22–H29.

Эхокардиографические параметры, включая тканевое доплеровское изображение, после курса усиленной наружной контрпульсации

Gilda Estahbanaty, MD; Niloufar Samiei, MD; Majid Maleki, MD; Fereidoon Noohi, MD; Ahmad Mohebi, MD; Zahra Ojaghi, MD; Maryam Esmaeilzadeh, MD; Anita Sadeghpour, MD; Ozlem Soran, MD, MPH, FESC

В данном исследовании анализировали влияние курса усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на систолическую и диастолическую функцию сердца используя фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечно-систолический объем (КСО), конечнодиастолический объем (КДО), систолической пик (Sm), ранний диастолический пик (Ea), скорость потока (Vp), отношения максимальной скорости раннего митрального кровотока к скорости движения ФК митрального клапана (E/Ea) и к скорости потока (E/Vp), а также степени нарушения диастолической функции у 25 пациентов до и после курса УНКП продолжительностью в 35 часов.
Курс УНКП приводил к уменьшению КСО и КДО и увеличению ФВ ЛЖ у пациентов с исходной ФВ ЛЖ ≤ 50% (*P*=.018, .013, .002), (E/Ea) ≥14 (*P*=.032, .038, .007), II и III степенью диастолической дисфункции (сниженная эластичность) (*P*=.014, .032, .027), Ea <7 см/с (*P*=.015, .024, .001), Sm <7 см/с (*P*=.017, .016, .006), но не оказал такого влияния на пациентов с исходной ФВЛЖ>50%, E/Ea <14, нормальной диастолической функцией или дисфункцией I степени (замедленная релаксация), Ea ≥7 см/с, Sm ≥7 см/с. Эти результаты демонстрируют улучшение систолической и диастолической функций сердца у определенной группы пациентов и дают более глубокое понимание возможностей клинического применения УНКП.
Оригинальная публикация:
Am Heart Hosp J. 2007;5:241–246

• Кардиологический центр Шахид-Радиаи, Иранский медицинский университет, Тегеран, Иран; и Сердечнососудистый институт, Питтсбургский университет, Пенсильвания
• Почтовый адрес: Gilda Estahbanaty, MD, Iran Medical University, Shahid-Radjaie Cardiovascular Center, Vali-Asre Avenue, Tehran,
Iran;электронная почтаl: gildaestahbanaty@yahoo.fr
• Рукопись получена 29 января 2007; редактирована 30 апреля 2007; принята к печати 15 мая 2007
www.lejacq.com ID: 6599

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) изучается в течение 45 лет как неинвазивный метод лечения ишемической болезни сердца. Не так давно УНКП стала с успехом использоваться для лечения пациентов со стабильной стенокардией, не поддающейся адекватному медикаментозному контролю, в ситуациях невозможности выполнения чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование. Терапия УНКП позволяет увеличить время до проявления ишемии, вызванной нагрузкой, снижает частоту приступов стенокардии и использования нитроглицерина, а также приводит к улучшению качества жизни и уменьшению ФК стенокардии. Установлено, что до 15% больных стенокардией соответствуют критериям рефрактерной стенокардии. Несмотря на то, что облегчение симптомов у пациентов со стенокардией, вызванное УНКП, хорошо известно, влияние этого метода на пациентов с сердечной недостаточностью было изучено сравнительно недавно. Последние исследования показали, что УНКП позволяет увеличить способность переносить физическую нагрузку путем повышения максимума потребления кислорода и продолжительности физической нагрузки. Кроме того, УНКП улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью. В 2002 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США разрешило использование терапии УНКП при лечении пациентов с сердечной недостаточностью. УНКП связывают с немедленным и долгосрочным улучшением кровообращения в коронарных артериях, увеличением напряжения сдвига на эндотелии и улучшением эндотелиальной функции путем стимуляции выделения сосудорасширяющего медиатора - оксида азота и снижение выделения сосудосуживаю-

щего эндотелина-1. Помимо этого, УНКП стимулирует развитие коллатеральных сосудов не только с помощью увеличения выделения факторов ангиогенеза, таких как фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, но и путем увеличения моноцитарного белка хемоаттрактанта 1 (провоспалительного цитокина).

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить влияние УНКП на эхокардиографические параметры систолической и диастолической функций до и после 35-часового курса УНКП.

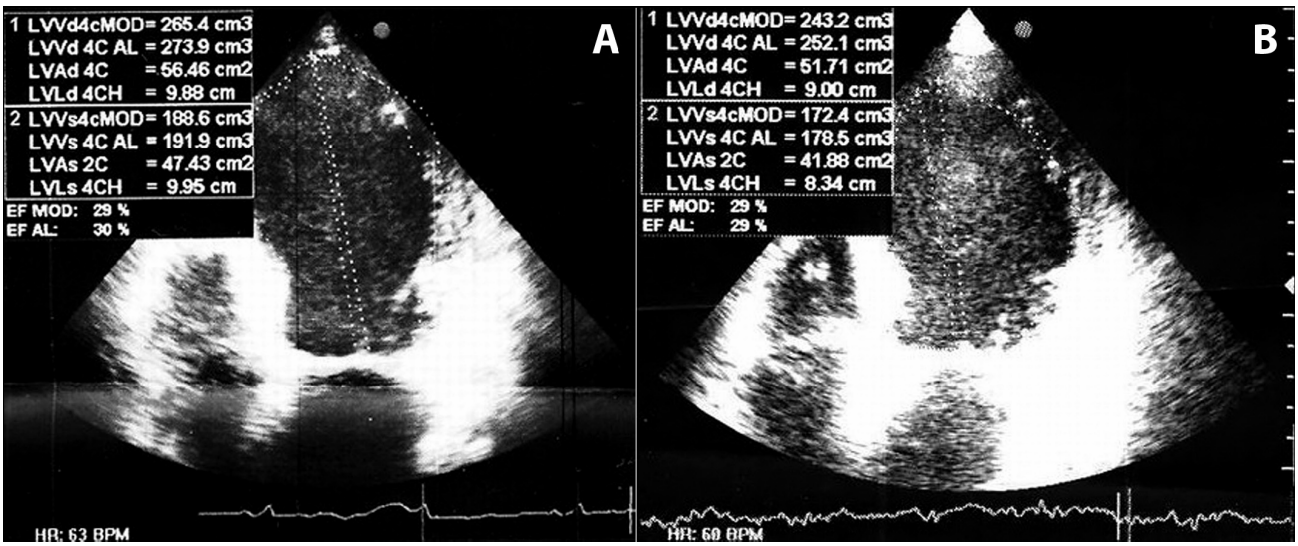


Рис.1 Измерение объема левого желудочка (ЛЖ) до УНКП (А) и его измерение после УНКП (В).

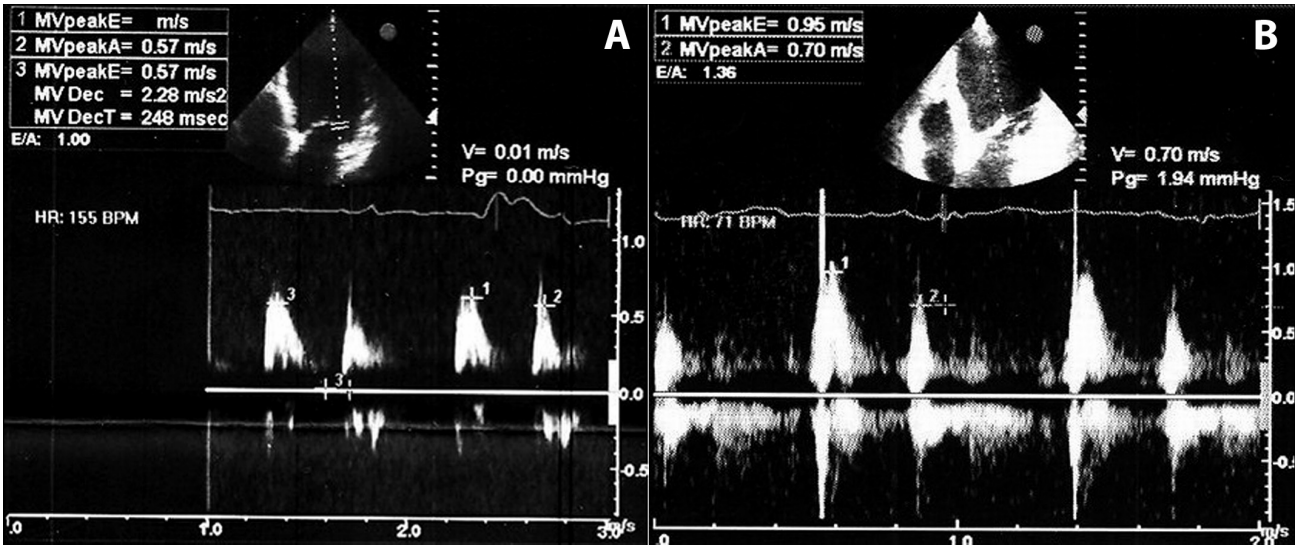


Рис. 2. Импульсное допплеровское исследование кровотока левого желудочка (ЛЖ) до (А) и после (В) УНКП

Участники исследования

Двадцать пять пациентов с хронической рефрактерной стабильной стенокардией соответствовали следующим критериям: 1) возраст старше 18 лет; 2) симптомы стенокардии I-III ФК согласно Канадской классификации; 3) ангиографически доказанная ИБС; 4) невозможность чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования. Пациенты исключались из исследования при наличии 1) нестабильной стенокардии, 2) инфаркта миокарда в предшествующие исследованию 6 недель, 3) ФВ ЛЖ < 25%, 4) значимого поражения клапанов сердца 5) декомпенсированной сердечной недостаточности, 6) поражения ствола левой коронарной артерии > 50%, 7) артериального давления >180/100 mmHg, 8) постоянной электрокардиостимуляции или имплантации кардиовертера-дефибрилятора, 9) мерцательной аритмии или частой экстрасистолии, мешающего запуску УНКП, 10) тяжелого поражения периферических артерий, флебита или глу-

бокого венозного тромбоза, 11) гемморагического диатеза или при использовании варфарина с МНО > 2.0. Во время проведения исследования применение медикаментов оставалось неизменным. Больным выполнена эхокардиография до и после терапии УНКП.

Методы

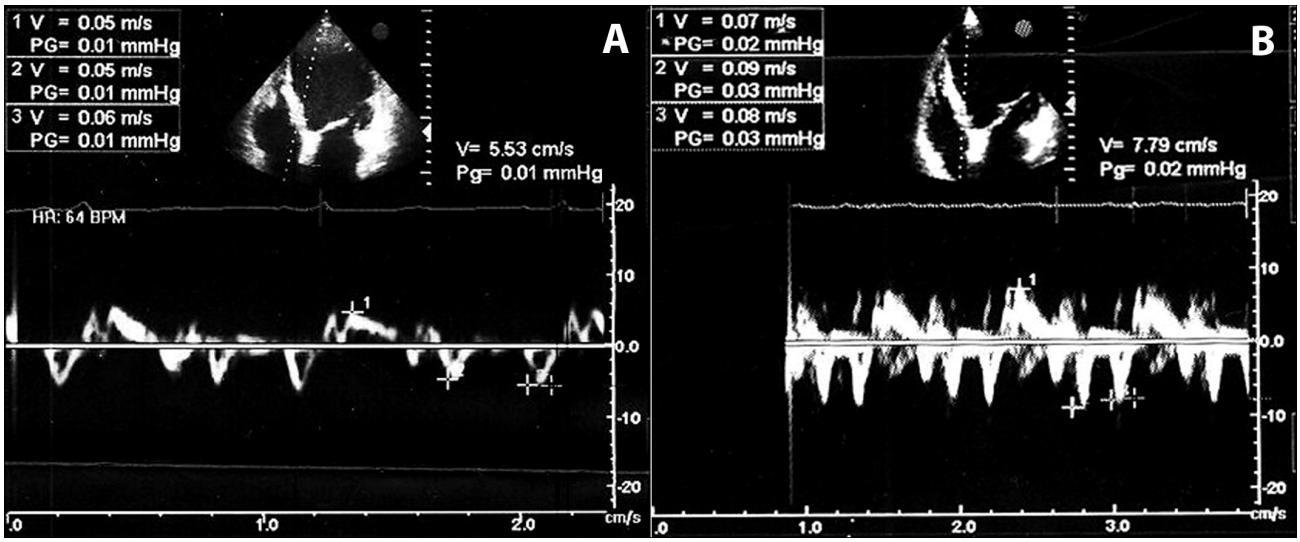


Рис. 3 Систолическая скорость движения ФК МК со стороны МЖП до УНКП (А) и после УНКП (В)

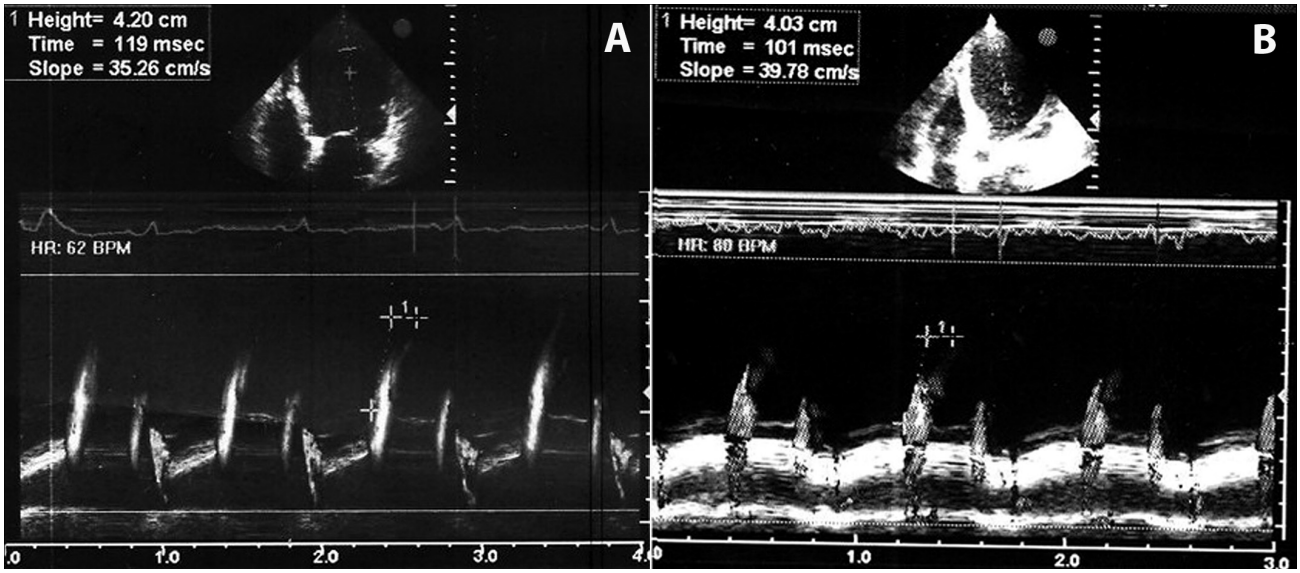


Рис. 4 Скорость прохождения митрального кровотока до УНКП (А) и после УНКП (В).

Усиленная наружная контрпульсация

Все пациенты прошли курс УНКП на аппаратах производства Vasomedical, Inc, Westbury, NY, состоящих из воздушного компрессора, компьютерного пульта, процедурного стола и интегрированного набора из трех пар пневматических манжет. Перед процедурой, на икры, нижних и верхних частях бедер пациента накладывали манжеты. Также были установлены электрографические датчики. Синхронно сердечному циклу пациента, аппарат УНКП выполнял быструю последовательную инфляцию манжет от икр к ягодицам во время ранней диастолы, оказывая давление на кровеносные сосуды в нижних конечностях и, таким образом, направляя венозную и артериальную кровь к сердцу. К концу диастолы, происходила одновременная дефляция всех манжет, обеспечивающая снижение внешнего давления и восстановление кровотока по сосудам. Инфляция повышает диастолическое артериальное давление (диастолическая аугментация) и венозный возврат крови к сердцу во время диастолы, в то время как дефляция уменьшает сосудистое сопротив-

ление и работу сердца во время последующей систолы. Терапия УНКП проводилась 60-минутными сеансами 5 дней в неделю и в общей сложности составила 35 часов. Во время каждого сеанса кривая изменений кровяного давления пациента отслеживалась с помощью пальцевого плетизмографа. В результате давления манжеты равного приблизительно 0.04 Ра отношение фиксируемого плетизмографом максимального диастолического давления к максимальному систолическому давлению составило 1:1.5 и больше.

Таблица I. Исходные характеристики

Средний возраст, г (диапазон)	57.8 (42–82)
Пол (мужской/женский), N	18/7
Количество пораженных коронарных артерий и процедуры реваскуляризации	
3–сосудистое поражение	18 (72)
2–сосудистое поражение	6 (24)
1–сосудистое поражение	1 (4)
ФВ ЛЖ	
>50%	12 (48)
31%–50%	8 (32)
<31%	5 (20)
Перенесли чрескожное коронарное вмешательство	2 (8)
Перенесли аортокоронарное шунтирование	16 (64)
ФК стенокардии	
I	5 (20)
II	13 (52)
III	7 (28)
IV	0

Данные представлены как количество (N) и процентах (%), если не указано другое

Эхокардиография

Стандартное эхокардиографическое обследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, используя цифровой ультразвуковой аппарат (Vivid 3, GE Medical Systems, Inc, Milwaukee, WI), пациент находился в левом боку. Мультичастотный ультразвуковой датчик (2.5-3.5 to 4.0 MHz) использовали для двухмерной, М-режимной, и допплеровской визуализации. Все измерения были выполнены в среднем Ÿ3 кардиоциклов. Двухмерные измерения объемов левого желудочка были получены из апикальной четырехкамерной позиции в конце диастолы и систолы, ФВ ЛЖ была вычислена с помощью модифицированного метода Симпсона. (рис. 1)

Импульсноволновое допплеровское исследование кровотока ЛЖ было проведено в апикальной 4-камерной позиции с расположением контрольного объема на уровне концов створок клапана. Выполнены следующие измерения общей диастолической функции ЛЖ: максимальные скорости Е и А пиков и отношение Е/А, время замедления Е волны (в мс) и время изоволюмического расслабления (в мс), измеренное как временной интервал между окончанием систолического потока в выходном тракте ЛЖ и началом пика Е трансмитрального потока, с помощью расположение импульсного допплеровского контрольного объема между выходным трактом ЛЖ и митральным клапаном (Рис.2).

Импульсная допплеровская миокардиальная визуализация. Импульсноволновая тканевая допплерография проведена с настройкой спектральных фильтров предела Найквиста на диапазон в 15-20 см/с (что близко к миокардиальным скоростям) и использования минимального оптимального усиления. В апикальной четырехкамерной позиции 3.5 мм контрольный объем располагали у основания МЖП на уровне ФК митрального клапана. Систолический (Sm) и ранний диастолический пики были измерены (Рис. 3).

Оценка диастолической функции. Нормальная диастолическая функция ЛЖ диагностировалась в случае если отношение максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока (Е) к максимальной скорости позднего диастолического трансмитрального кровотока (А)было между 0.75 и 1.5, а отношение Е к Еа было <10. Легкая диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась, если отношение Е к А было <0.75 независимо от отношения Е к Еа. Средняя диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась если отношение Е к А было между 0.75 и 1.50 и отношение митральной Е к максимальной ранней диастолической миокардиальной скорости (Еа) было >10. Тяжелая диастолическая дисфункция диагностировалась в случае, если отношение Е к А было >1.5 и отношение Е к Еа было >10.

Цветовое допплеровское изображение в М-режиме. Скорость прохождение трансмитрального потока оценивали в апикальной четырехкамерной позиции виду с использованием цветовой визуализации трансмитрального потока путем установки курсора М-режима параллельно митральному кровотоку в центре потока. Alasing скорость от 0.5 до 0.7 м/с и сигнал были зарегистрированы при высокой скорости развертки (100-200 мм/с). Была также измерена кривая первой накладывающейся скорости от митрального клапана к ЛЖ. (Рис. 4).

Статистический анализ. Все значение были выражены как средние ± SD. Анализ с помощью парных критериев был использован для сравнения значений до и после курса УНКП, статистическая значимость была установлена на уровне P<.05.

Результаты

В исследование включено 25 последовательных пациентов. Средний возраст пациентов составил 57.8±9 лет (диапазон от 42 до 82 лет) и 18 из них были мужчинами (72%). У восемнадцати пациентов (72%) было 3-сосудистое поражение, у 6 пациентов (24%) – двух и у 1-го пациента (4%) – 1-сосудистое поражение. Шестнадцать пациентов ранее перенесли АКШ (64%) (Таблица 1). Исходный КДО ЛЖ составил 125.08 ± 67.5 мл, а КСО ЛЖ составлял 73.6 ± 60 мл. После курса УНКП оба показателя значимо уменьшились и составили соответственно 105±58.4 мл и 59.8±47.2 мл (p<.01). Средняя ФВ ЛЖ составляла 46% ±12.6% исходно и значимо увеличилась до 51.5%±12% (P<.01). Средние исходные уровни Еа и Sm были равны 10±5.7 см/с и 9±5.44 см/с,

Таблица II. Изменения функции левого желудочка после УНКП

	До УНКП	После УНКП	Значение*P*
ФВ ЛЖ, %	46±12.6	51.5±12	<.01
КДО ЛЖ, мл	125.08±67.5	105±58.4	<.01
КСО ЛЖ, мл	73.6±60	59.8±47.2	<.01

Сокращения: УНКП, усиленная наружная контрпульсация; КДО ЛЖ, конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ, конечно-систолический объем левого желудочка; ФВЛЖ, фракуия выброса левого желудочка.

Соответственно и не продемонстрировали значительного изменения после курса УНКП. Средняя скорость прохождения, отношение Е/Еа и Е/Vp до процедуры составлял соответственно 42.40±13.79, 15.6±7.46, и 2.05±0.90, и также не изменилась после курса УНКП. Средний уровень градации нарушения диастолической функции до УНКП составил 2.24±1.26 и не продемонстрировал значительного изменения после курса УНКП (Таблица II).

При вторичном анализе, пациенты были разделены в зависимости от того, были ли значения исходного уровня выше или ниже предварительно определенных порогов. УНКП уменьшила КСО и КДО ЛЖ и значительно увеличила ФВ ЛЖ (P=.018, .013, .002, соответственно) у пациентов с исходным уровнем ФВ ЛЖ ≤50%, в то время как у пациентов с исходным значением ФВ ЛЖ >50% такого изменения не наблюдалось. У пациентов с Е/Еа <14 и предполагаемом низком давлением в левом предсердии показатели КСО, КДО и ФВ ЛЖ после курса УНКП не улучшились, в то время как у пациентов с Е/Еа ≥14 и предполагаемом высоком давлении в левом предсердии значительно уменьшились КДО и КСО (P=.038 and P=.032, соответственно) и увеличилась ФВ ЛЖ (P=.007). Так же, у пациентов с нормальной диастолической функцией или легкой диастолической дисфункцией (замедленная релаксация) не наблюдалось значительного изменения КДО, КСО и

ФВ ЛЖ после курса УНКП, в то время как у пациентов со средней и тяжелой диастолической дисфункцией (сниженная эластичность ЛЖ) были отмечены значительные улучшения КСО, КДО и ФВ ЛЖ (P=.014, .032, .027, соответственно).

У пациентов с показателем Ea <7 см/с до лечения наблюдалось значительное улучшение КДО, КСО и ФВ ЛЖ после УНКП (P=.024, .015, .001,соответственно), в то время как у пациентов с Ea ≥7 см/с не было продемонстрировано значительных изменений. Схожим образом у пациентов с исходным Sm <7 см/с было выявлено значительное улучшение КДО, КСО и ФВ ЛЖ после УНКП (P=.016, .017, .006, соответственно), а у пациентов с Sm ≥7 см/с такого изменения не наблюдалось.

Обсуждение

Настоящее исследование является одним из первых эхокардиографический исследований пациентов со стабильной рефрактерной стенокардией, прошедших курс лечения УНКП, в котором внимание сосредоточено на тканевой миокардиальной допплерографии. Результаты этого исследования продемонстрировали значимое увеличение ФВ ЛЖ и снижение КДО и КСО ЛЖ (Рис. 1). Таким образом, систолическая функция ЛЖ и его ЛЖ улучшаются после курса УНКП. Группа Урано предоставила данные о том, что терапия УНКП улучшала не только дилатацию ЛЖ, но и миокардиальный кровоток. Терапию УНКП связывают с мгновенным увеличением кровотока во множественных сосудистых ложах, включая и коронарное кровообращение. В результате этого УНКП увеличивает эндотелиальное напряжение сдвига путем увеличения кровотока, что улучшает эндотелиальную функцию, стимулируя выделение сосудорасширяющего медиатора оксида азота и снижая выделение сосудосуживающего медиатора эндотелина-1. Эти изменения прогрессируют во время курса УНКП и служат объяснением улучшения коронарной перфузии и расширения сосудов после УНКП. Исследование показало отсутствие значительных изменений в таких параметрах диастолической функции, как Ea, скорость прохождения, E/Ea, E/Vp и степень диастолической функции (Рис. 2, Рис. 3, Рис. 4). В недавнем исследовании, схожим образом, не наблюдали значительного изменения фракции укорочения и диастолической функции. Имела место редукция площади индуцибельной ишемии во время стресс-эхокардиографии с добутамином после УНКП. Тем не менее, из-за маленького размера выборки, площадь ишемии значимо не различалась.

Отмечено, что у пациентов с меньшей ФВ ЛЖ и скоростью Sm ФК МК со стороны септальной стенки ЛЖ (<7 см/с) наблюдали более значимое изменение ФВ ЛЖ, КДО и КСО, чем у пациентов с более высоким отношением E/Ea (≥14) и более низкой скоростью Ea ФК МК со стороны септальной стенки ЛЖ (<7 см/с).

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с более значимой систолической и диастолической дисфункцией и высоким конечно-диастолическим давлением ЛЖ и давлением в левом предсердии, наблюдалось более значительное улучшение ФВ ЛЖ, КДО и КСО, что соответствует результату группы Ново относительно тенденции повышения эффективности терапии у пациентов худшей систолической функцией и тяжелым нарушением локальной сократимости. Результаты этого исследования предоставляют возможности для нового и более глубокого понимания гемодинамических эффектов УНКП у пациентов с ИБС и сохраненной или нарушенной функцией ЛЖ. Эффекты этой безопасной, неинвазивной процедуры могут быть ожидаемы с большей готовностью, а случаи назначения УНКП для клинического использования могут быть более детально отработанными.

Примечание: Д-р Соран работает в научном Бюро представителей Vasomedical Inc.

Список литературы

1. Dennis C, Moreno JR, Hall DP, et al. Studies on external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1963;9:186–191.
2. Soroff HS, Hui J, Giron F. Current status of external counterpulsation. *Crit Care Clin.* 1986;2:277–295.
3. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counter-pulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992;70:859–862.

4. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833–1840.
5. Sinvhal RM, Gowda RM, Khan IA. Enhanced external counterpulsation for refractory angina pectoris. *Heart.* 2003;89(8):830–833.
6. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol.* 2001;24(6):435–442.
7. Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, et al. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1918–1925.
8. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, et al. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol.* 2004;93(4):461–464.
9. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, et al; International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol.* 2006;29(2):69–73.
10. Pettersson T, Bondesson S, Cojocaru D, et al. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:28.
11. Soran O, De Lame PA, Fleishman B, et al. The safety and efficacy of enhanced external counterpulsation (EECP) inpatients with heart failure. A multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail.* 2002;8:204–208.
12. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest Heart Fail.* 2002;8:297–302.
13. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, et al, for the IEPR Investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris
14. and left ventricular dysfunction (report from the International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol.* 2006;97(1):17–20.
15. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1198–1205.
16. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism relation to neurohumoral factors. *Circ J.* 2004;68:1030–1034.
17. Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation.* 2002;106(10):1237–1242.
18. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism. *Circ J.* 2004;68(11):1030–1034.
19. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1451–1458.
20. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1993;264(1, pt 2):H150–H156.
21. Barsness GW. Enhanced external counterpulsation in unrevascularizable patients. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2001;3(1):37–43.
22. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, et al. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res.* 1999;43(1):44–57.
23. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exerciseinduced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:93–99.
24. Akhtar M, Wu GF, Du ZM, et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):28–30.
25. Novo G, Bagger JP, Carta R, et al. Enhanced external counterpulsation for treatment of refractory angina pectoris. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7(5):335–339.

Резидуальная стенокардия высоких градаций после Усиленной наружной контрпульсации

Peter A. McCullough - a,4, Timothy D. Henry - b, Elizabeth D. Kennard - c, Sheryl F. Kelsey - c, Andrew D. Michaels - d, for the IEPR Investigators

a - Департамент медицины, Отделения кардиологии, питания и превентивной медицины, Больница Уильяма Бомонта, Ройал Оук, Мичиган, США
b-Фонд сердечного института Миннеаполиса в Больнице Эбботт Носуэстерн, Миннеаполис, США
c-Отделение эпидемиологии Университета Питтсбурга, США
d-Отделение кардиологии, Департамент Медицины, Университет Юты, Солт Лейк Сити, Юта, США

Получено 6 декабря 2006; принято в печать 12 декабря 2006

Цель: Мы оценили степень резидуальной стенокардии по результатам курса усиленной наружной контрпульсации (УНКП) пациентов с хронической стабильной стенокардией.
Предпосылки: Стенокардия, рефрактерная к медикаментозной терапии, является распространенным явлением у пациентов, у которых ангиопластика и коронарное шунтирование не привели к полной реваскуляризации.
Методы: Мы изучили 902 пациента, включенных во II международный реестр пациентов Усиленной наружной контрпульсации в период с 1998 по 2001гг. Исходные и итоговые переменные были стратифицированы согласно последнему зарегистрированному ФК стенокардии по Канадской классификации.
Результаты: Резидуальная стенокардия III ФК (12.1%) или 4 ФК (2.3%) нехарактерна для пациентов с тяжелой формой ИБС после курса УНКП. Распространенность диабета, гипертензии, дислипидемии и сердечной недостаточности была схожей для всех ФК стенокардии после УНКП. Многососудистое поражение было более распространено среди пациентов со стенокардией высокой градации уровня на момент завершения лечения. В начале, более частые и тяжелые симптомы стенокардии встречались у пациентов с более высокими классами стенокардии на УНКП (P<.001). Отсутствовала разница в частоте постоянно принимавшихся лекарств или предшествовавшей реваскуляризации. Во время повторного врачебного осмотра, произведенного через три года, было обнаружено, что уровень летальности, смертности, частота инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования выше среди пациентов с резидуальной стенокардией высокого класса. Совокупные уровни тяжелых осложнений со стороны сердца по окончанию курса УНКП (P=.01) составляли 34%, 33% и 44% для пациентов со стенокардией классов 0, 1-2, 3-4 ФК соответственно. Многофакторный анализ комбинированных конечных точек обнаружил следующие значимые прогностические факторы: резидуальную стенокардию класса 3-4 ФК (OR=1.59, 95% CI=1.19–2.17, P=.002), диабет (OR=1.57, 95% CI=1.23–2.01, P=.0003), возраст (на дециль OR=1.17, 95% CI=1.04–1.31, P=.007), и большую аугментацию УНКП (OR=0.79, 95% CI=0.65–0.96, P=.02).
Выводы: После УНКП резидуальная, высоких градаций стенокардия развивается у тех пациентов, которые изначально имели более тяжелую форму стенокардии и многососудистое поражение и является причиной кардиальных осложнений в течении следующих 3 лет. Эти данные демонстрируют необходимость интенсивного клинического наблюдения пациентов со стенокардией высокого уровня после прохождения курса УНКП.

2007 Elsevier Inc. Все права защищены.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца; стенокардия; Усиленная наружная контрпульсация; сердечные приступы; смертность

Введение

Усиленная наружная контрпульсация была допущена к использованию Управлением по контролю за продуктами питания и медицинскими изделиями в 1995 году для лечения пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ) и кардиогенным шоком, а также в 2002 году для использования в случаях сердечной недостаточности (СН). Центры программ Медикэа и Медикэйд в 1999 году одобрили использование УНКП для лечения пациентов со стенокардией, рефрактерной к максимальной медикаментозной терапии и попыткам чрескожной и/или хирургической коронарной реваскуляризации. УНКП является неинвазивной системой контрпульсации, которая помогает ослабить стенокардию, улучшить качество жизни и увеличить время до вызванной физическими нагрузками ишемии миокарда пациентам с симптоматической стабильной стенокардией. Предшествующие исследования показали, что степень диастолической аугментации во время процедуры УНКП может влиять на кратко- и долгосрочное антиангинальное действие. В то время как у большинства пациентов клинически наблюдается улучшение стенокардии и уменьшение использовании нитроглицерина, результаты пациентов с стенокардией 3-4 ФК после прохождения курса УНКП не были ранее описаны.

Методы

Пациенты

Во Второй международный реестр Усиленной наружной контрпульсации (МР УНКП-2) вошли 902 пациента с января 1998 по октябрь 2001, данные о смертности которых были доступны в трехгодичный период после окончания курса УНКП. [5]. Были собраны данные 18 различных клинических центров, которые в среднем проводили процедуры УНКП раз в день, пять дней в неделю, семь недель на каждого пациента. Поскольку МР УНКП-2 создавался для получения информации о максимально большом количестве пациентов, критериями для внесения в Реестр были только письменное информированное согласие и как минимум один час УНКП для пациентов с хронической стенокардией. После завершения и выхода из программы УНКП, квалифицированные физиологии, медсестры и врачи, наблюдавшие за пациентом в ходе курса УНКП, определяли его класс стенокардии по Канадской классификации.

Методология МР УНКП была ранее описана[5]. Все пациенты дали письменное информированное согласие до ввода их данных в реестр. Коротко, методология регистрации включала в себя сбор демографических данных пациента, медицинской истории, информацию о статусе коронарной болезни сердца, о качестве жизни до курса УНКП. После 35 часов стандартных процедур УНКП (Vasomedical, Inc., Westbury, NY), была собрана информация о ФК стенокардии по Канадской классификации и о клинических осложнениях.

Статистический анализ

Данные выражены в процентах для качественных переменных или в средних значениях и стандартных отклонениях для непрерывных переменных. Критерии хи-квадрат, хи-квадрат для тренда и однофакторный дисперсионный анализ были использованы в качестве тестовой статистики, в тех случаях, когда это представлялось возможным. Значение $P < .05$ рассматривалось как статистически значимое. Комплексный анализ был проведен с использованием модели логистической регрессии с техникой обратного отбора. В модели были использованы полные данные о 902 пациентах, на которых пришлось 308 тяжелых осложнений со стороны сердца [совокупность вызванных ими смерти, инфаркта миокарда, чрескожной коронарной интервенции, операций аорто-коронарного шунтирования]

Результаты

3.1. Исходные характеристики

Исходные характеристики в соответствии с Канадской классификацией приведены в таблице 1. Резидуальная стенокардия III ФК 3 (12.1%) или 4 (2.3%) у пациентов, проходивших курс УНКП с тяжелой коронарной болезнью сердца, встречалась редко.

Таблица 1. Распределение исходных демографических данных, клинических характеристик и принимаемых медикаментов в зависимости от ФК стенокардии (по Канадской классификации)

	Нет стенокардии	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4
Количество пациентов	145	175	438	123	21
Демографические данные					
Возраст в годах (M ± SD.)	67.2±10.5	65.7±10.8	66.1±10.5	67.0±11.1	64.2±11.5
Мужской пол (%)	82.8	80.0	73.2	72.4	76.2
Белая раса (%)	97.9	94.2	95.4	96.7	95.0
Медицинская история					
Время (в годах) после диагностирования коронарной болезни сердца (M ± SD)	11.1±7.4	10.4±7.5	11.3±8.4	11.5±9.0	12.3±6.1
Чрескожное коронарное вмешательство или АКШ (%)	90.8	85.3	85.9	90.6	85.7
Инфаркт миокарда (%)	77.9	71.7	70.5	69.4	71.4
Застойная сердечная недостаточность (%)	36.4	27.9	25.4	37.3	52.4
Факторы риска					
Семейный анамнез сердца (%)	87.4	77.0	81.1	80.2	85.0
Диабет (%)	36.6	44.3	39.9	45.8	52.6
Гипертензия (%)	63.4	70.1	66.7	72.7	81.
Гиперлипидемия (%)	81.7	78.7	82.9	80.3	85.7
Несердечное сосудистое заболевание (%)	31.0	27.2	25.8	31.4	22.2
Курение (%)	8.3	7.6	5.8	9.2	5.0

Распространение диабета, гипертензии, дислипидемии и сердечной недостаточности было одинаковым среди пациентов с различными ФК стенокардии. Многососудистое поражение было характерно для пациентов со стенокардией высоких градаций на момент завершения лечения. Кроме того, более тяжелая форма стенокардии в начале лечения чаще встречалась у пациентов со стенокардией высоких градаций после курса УНКП, и в соответствии с этими данными, в этом случае наблюдалось в три раза больше приступов стенокардии и случаев использования нитроглицерина. Не было обнаружено разницы в частоте назначения лекарств на хронический прием, используемых до или после реваскуляризации, за исключением бета-адреноблокаторов и нитратов. Согласно исходным данным, бета-блокаторы использовались 64.1%, 73.1%, 78.0%, 76.4% и 81.0% пациентами без стенокардии и со стенокардией 1,2,3 и 4 ФК соответственно. (P<.01). Нитраты использовались 73.8%, 81.1%, 81.1%, 87.8% и 85.7% пациентами без стенокардии и со стенокардией 1,2,3 и 4 ФК соответственно (P<.01; Таблица 2).

Результаты вмешательства и осложнения

Коэффициент максимальной диастолической аугментации был одинаков для всех групп в течение первого (0.8±0.5 для самых низких и самых высоких классов согласно Канадской классификации) и последних часов лечения (1.1±0.6 и 1.0±0.7 соответственно). Диастолическая аугментация – это увеличение артериального давления и обратного аортального потока во время диастолы. Изменения артериального давления мониторируются с помощью пальцевого плетизмографа. Вычисляется коэффициент отношения максималь-

ного систолического к диастолического давлению. Коэффициент больше единицы указывает превышение диастолическим давлением систолического давления. Совокупная временная продолжительность лечения была одинакова для всех групп (35.7±2.7 и 36.0±4.0 ч для низких и высоких ФК согласно Канадской классификации соответственно). Уровни нежелательных сердечнососудистых явлений во время лечения были низкими. Однако, у 14.3% пациентов со стенокардией 4 ФК по Канадской классификации было выполнено лечение из-за симптомов ах сердечной недостаточности во время курса УНКП. Однако, не все эти эпизоды требовали госпитализации (данные не представлены).

Таблица 2. Соответствие исходной тяжести коронарной болезни сердца, фракции выброса левого желудочка и изначально принимаемых медикаментов конечному классу стенокардии по Канадской классификации

	Нет стенокардии	Класс 1	Класс2	Класс 3	Класс 4
Количество пациентов	145	175	438	123	21
Тяжесть коронарной болезни сердца					
Многососудистое поражение (%)*	71.9	75.1	81.9	81.0	89.5
Кандидаты для чрескожного коронарного вмешательства (%)	7.0	5.8	5.3	5.8	0.0
Кандидаты для аортокоронарного шунтирования (%)	7.7	10.5	6.0	3.3	4.8
Невозможность чрескожной коронарной интервенции и аортокоронарного шунтирования (%)	89.4	87.7	92.3	92.6	95.2
Фракция выброса левого желудочка, (% M±SD)	42.7±13.4	46.3±14.5	46.5±14.1	46.5±12.2	42.6±11.7
Частота приступов стенокардии					
Приступы стенокардии в неделю M± SD **	6.0±7.6	9.7±13.3	10.3±12.2	14.2±13.9	21.0±19.1
Использование нитроглицерина n, (%)**	58.7	70.9	78.1	84.3	90.5
Количество приступов в неделю M±SD **	3.3±6.6	5.7±10.2	7.2±11.7	9.4±11.7	15.2±21.1
Исходные медикаменты					
Бета-блокарторы (%)*	64.1	73.1	78.0	76.4	81.0
Блокаторы кальциевых каналов (%)	38.6	45.1	45.7	48.0	57.1
Ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента (%)	43.4	38.3	41.3	41.5	28.6
Блокаторы рецепторов AT 1 (%)	11.1	10.9	7.1	10.6	14.3
Нитраты (%)*	73.8	81.1	81.1	87.8	85.7
Гиполипидемические медикаменты (%)	73.1	76.0	78.0	80.3	85.7
Дезагреганты (%)	70.3	76.6	78.9	77.7	85.0

* P<.01. ** P<.001.

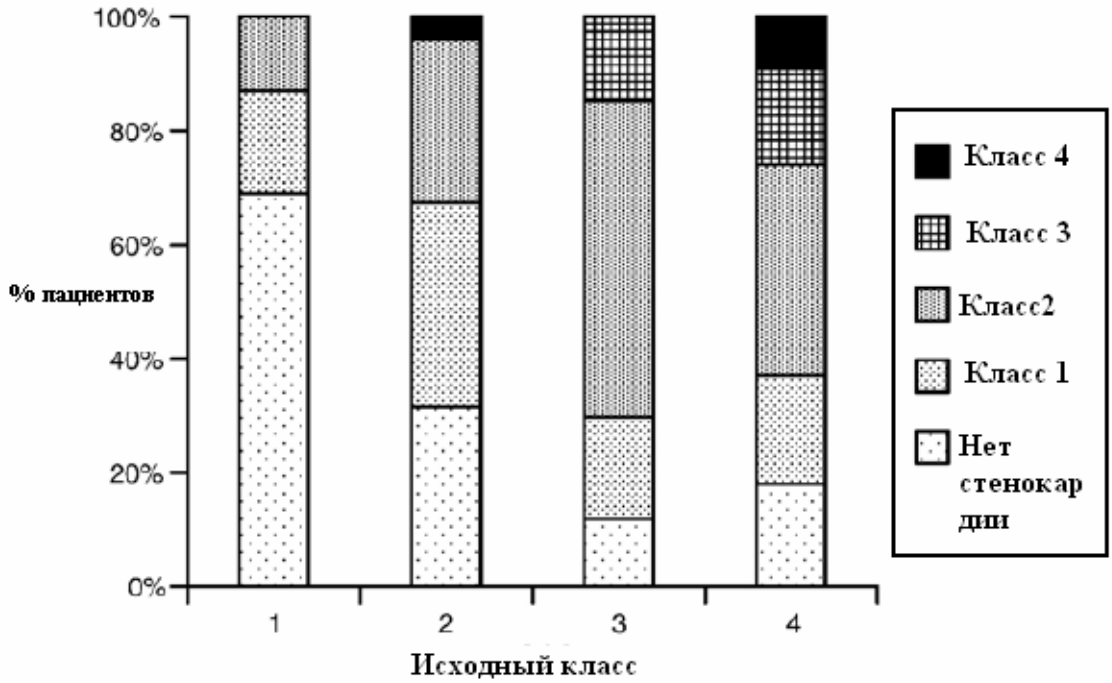


Рис. 1. Частота резидуальной стенокардии после УНКП относительно исходного ФК по Канадской классификации.

Улучшения симптомов

Рис. 1 демонстрирует, выраженное в абсолютных значениях, снижение приступов стенокардии в неделю после курса УНКП по сравнению с исходным состоянием для групп разных ФК стенокардии. У больных со стенокардией 3-4 ФК более часто наблюдалась стенокардия в конце лечения высоких градаций. Не было пациентов со стенокардией I ФК, у которых бы после курса УНКП развилась бы стенокардия 3 или 4 ФК.

Клинические исходы

Рис. 2–6 демонстрируют уровни смертности, инфарктов миокарда, аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства и совокупность тяжёлых побочных реакции со стороны сердца относительно групп разных ФК стенокардии по Канадской классификации. Совокупность побочных сердечных реакций составила 34%, 33% и 44% для пациентов со стенокардией классов 0, 1-2 и 3-4 ФК соответственно на время завершения курса УНКП (P=.01). К окончанию 3 лет последующего наблюдения, 11.1% и 17.7% пациентов со стенокардией 3 и 4 ФК соответственно перенесли аортокоронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство (Рис. 4 и 5). Только комбинированный критерий тяжёлых побочных реакции со стороны сердца показал разделение в кривых выживаемости, демонстрируя ухудшившиеся показатели выживаемости для пациентов со стенокардией 3 и 4 ФК по окончанию курса УНКП (P=.01). Многофакторный анализ комбинированного критерия тяжёлых побочных реакции со стороны сердца, обнаружил что прогностическими факторами является стенокардия 3-4 ФК (OR=1.59, 95% CI=1.19–2.17, P=.002), диабет (OR=1.57, 95% CI=1.23–2.01, P=.0003), возраст (на дециль OR=1.17, 95% CI=1.04–1.31, P=.007), и большая аугментация УНКП (OR=0.79, 95% CI=0.65–0.96, P=.02). Следующие переменные, использовавшиеся в модели, были определены как незначительные: пол, курение, исходные ФК стенокардии по Канадской классификации, фракция выброса ЛЖ ≤35%, гипертензия, гиперлипидемия, анамнез сердечной недостаточности, предшествовавшие операции коронарного шунтирования и общее количество часов УНКП. Многофакторный анализ смертности 3- летнего последующего наблюдения обнаружил, что прогностическими факторами являются стенокардия 3 и 4 ФК на момент окончания УНКП (OR=1.45, 95% CI=0.88–2.38, P=.15), возраст (на дециль OR=2.02, 95% CI=1.32–3.09, P=.0003), мужской пол (OR=2.00, 95% CI=1.16–3.46, P=.01), фракция выброса ЛЖ ≤35% (OR=1.92, 95% CI=1.26–2.91, P=.002) и большая аугментация УНКП (OR=0.68, 95% CI=0.48–0.96, P=.03).

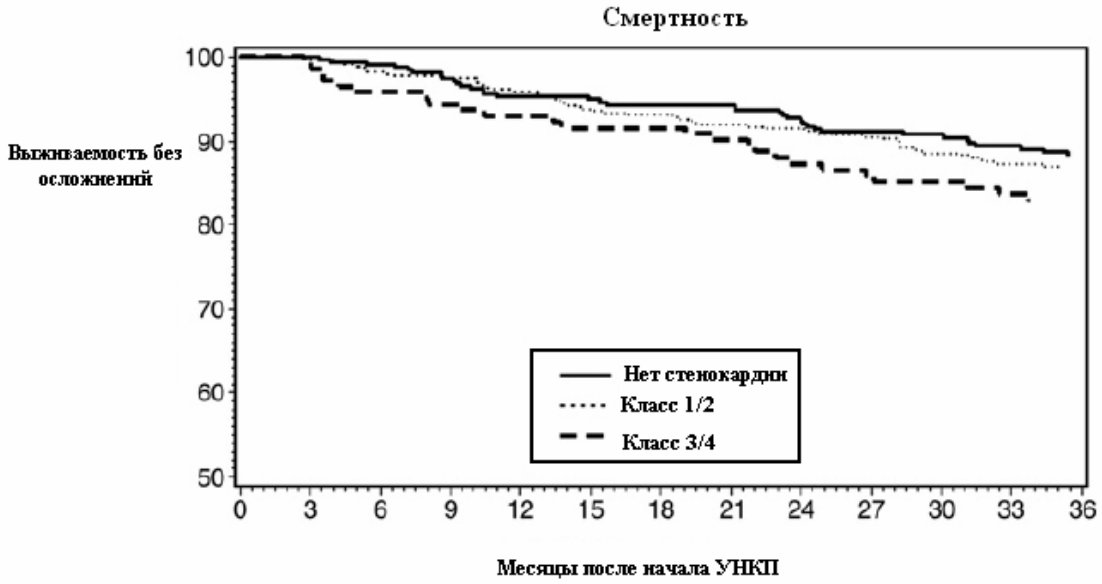


Рис. 2. Уровни смертности относительно ФК стенокардии по Канадской классификации после завершения курса УНКП (P=.21).

4. Обсуждение

Мы продемострировали, что развитие резидуальной стенокардии 3 ФК (12.1%) или 4 (2.3%) является нечастым для пациентов с тяжелой коронарной болезнью сердца, прошедших курс УНКП. Те пациенты, у которых в начале исследования класс стенокардии и тяжесть поражения коронарного русла были выше, имели на момент окончания исследования стенокардию 3 или 4 ФК.

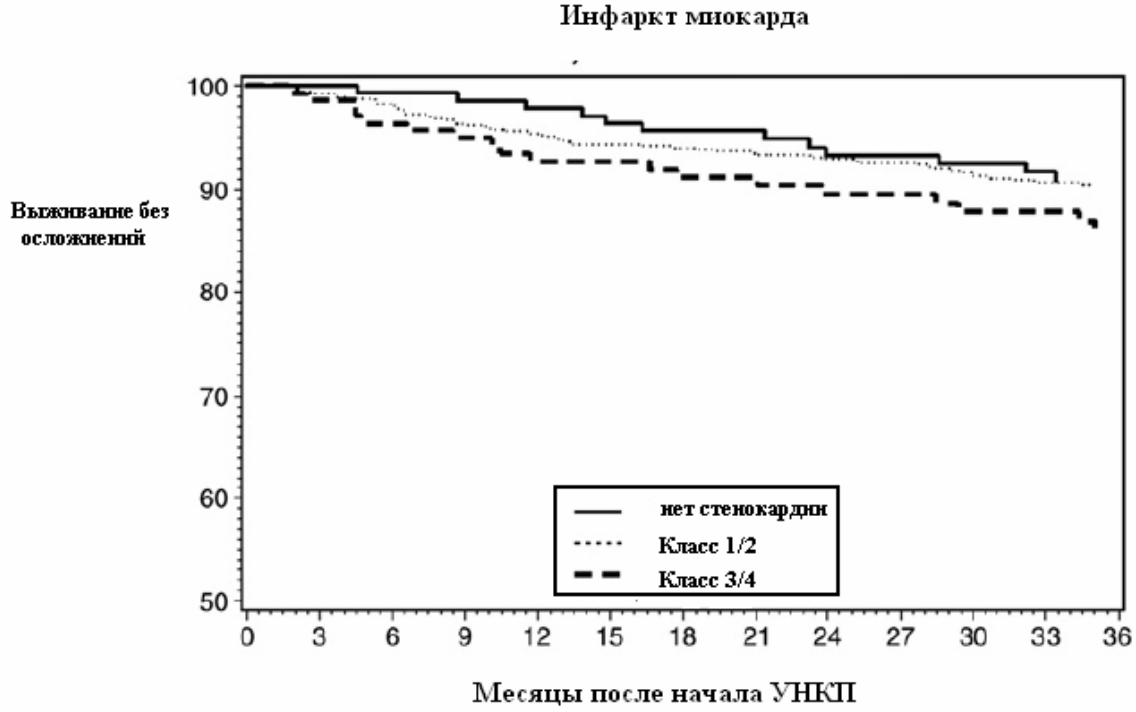


Рис. 3. Частота инфарктов миокарда после УНКП относительно конечного класса стенокардии (P=.30).

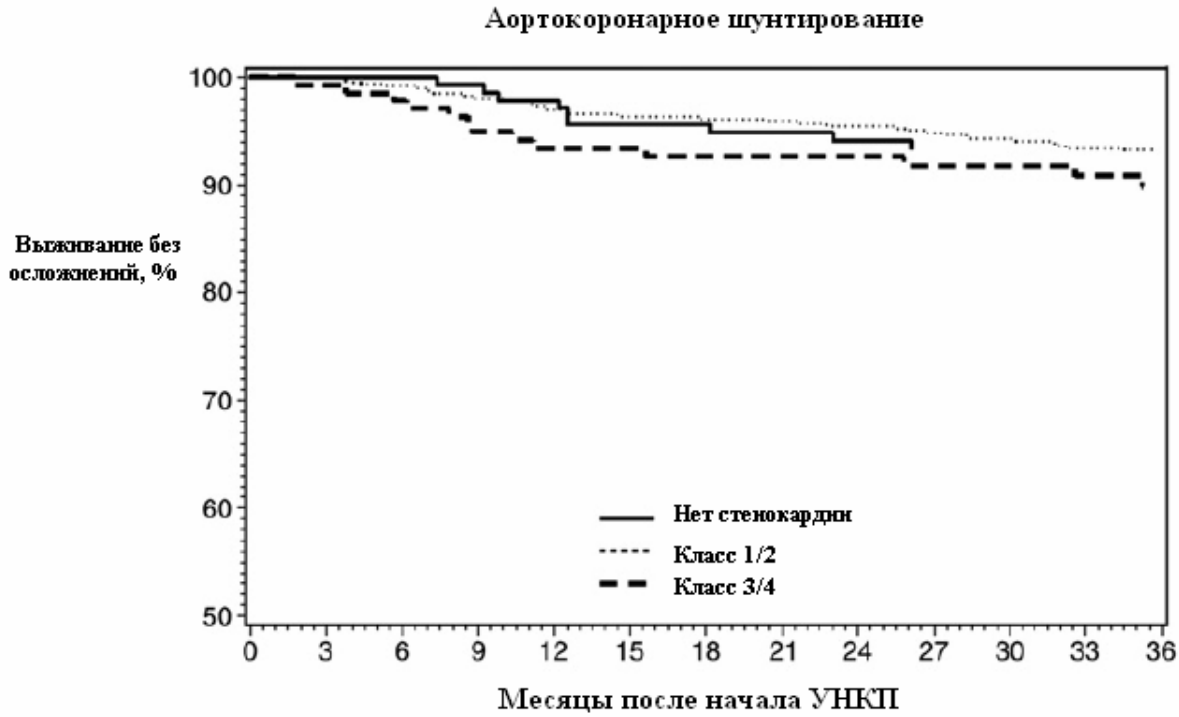


Рис. 4. Частота аортокоронарного шунтирования после УНКП относительно конечного класса стенокардии (P=.39)

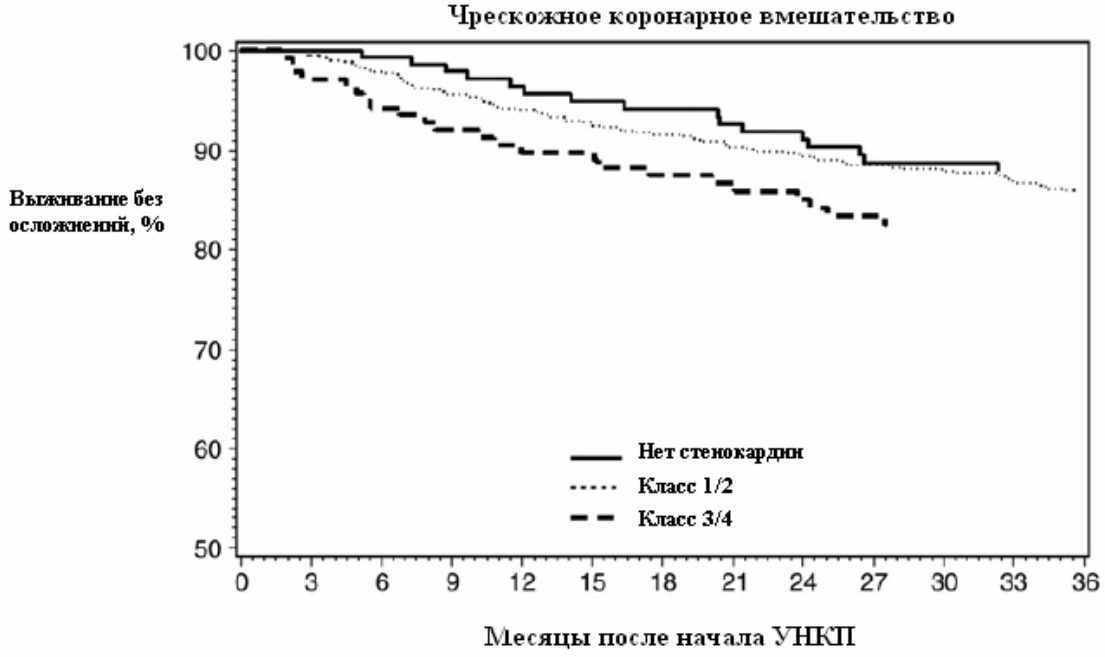


Рис. 5. Частота чрескожного коронарного вмешательства после УНКП относительно конечного класса стенокардии (P=.32).

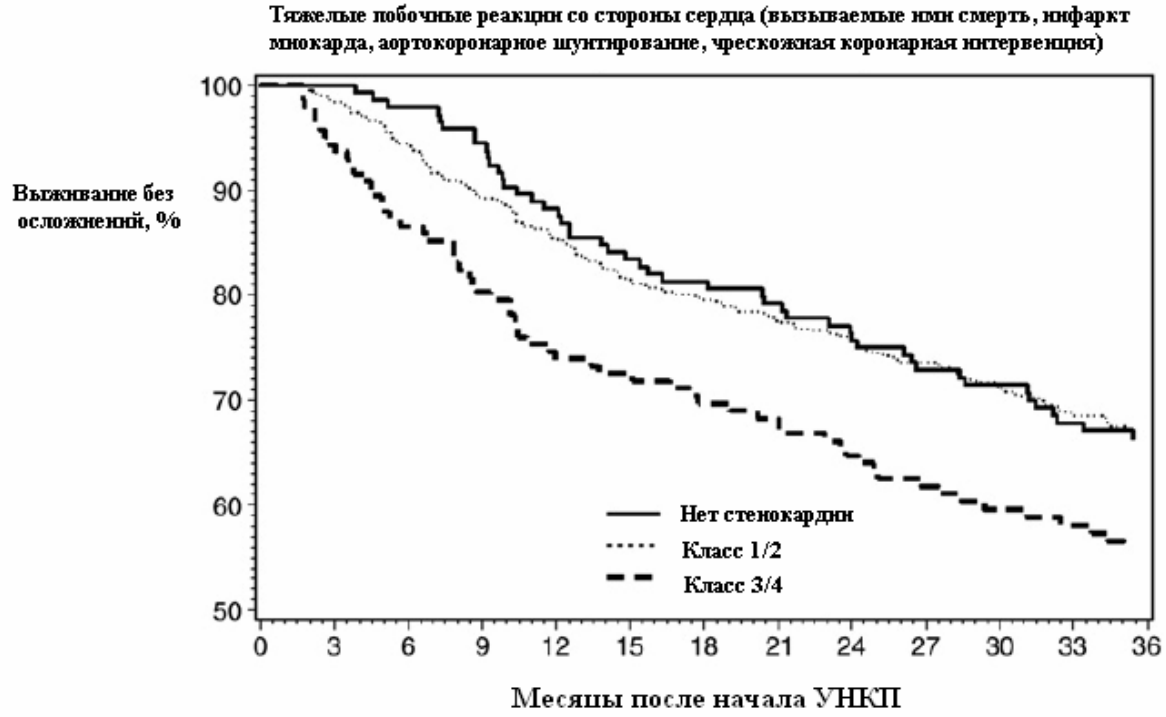


Рис. 6. Частота тяжелых побочных реакций со стороны сердца, приводящих к смерти, инфаркту миокарда, чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию после УНКП относительно конечного касса стенокардии (P=.01).

Важно, что более тяжелая стенокардия на момент окончания УНКП, наряду с диабетом, возрастом и меньшей степенью аугментации во время курса УНКП, являлась клиническим симптомом, предвещающим более частые тяжелые побочные реакции со стороны сердца с тенденцией к более высокой смертности. Относительно смертности как единственного критерия оценки, стенокардия 3 или 4 ФК не являлась значительным прогностическим фактором; однако, пожилой возраст, мужской пол, сниженная фракция выброса левого желудочка и более низкая аугментация во время УНКП были связаны с ухудшением показателей выживаемости в течение трех лет после завершения курса УНКП. Класс стенокардии 3 или 4 не подтвердили статистической значимости в модели смертности, вероятно, вследствие малого количества данных и относительно меньшего количества смертей по сравнению с тяжелыми побочными реакциями со стороны сердца. Реваскуляризация вследствие резидуальной стенокардии 3 и 4 ФК обычно после курса УНКП не проводилась. Исходя их того, что ~87% проходили реваскуляризацию до начала курса УНКП, таким пациентам отказывалось в будущей реваскуляризации, несмотря на симптомы тяжелой стенокардии. Эти данные говорят о том, что тщательное определения ФК стенокардии по Канадской классификации после окончания УНКП является очень важным. Уровень дискомфорта от резидуальной стенокардии провоцирует дополнительные сердечнососудистые явления, включая реваскуляризацию. В предшествующем исследовании, проведенном в шести Общих клиниках внутренней медицины Министерства по делам ветеранов, 5558 пациентов с коронарной болезнью сердца (48% ранее проходили реваскуляризацию) продемонстрировали ясную связь между тяжестью стенокардии и функциональными ограничениями, вызванными ею со смертностью в течение следующего года [6]. Важно, что никто из этих пациентов не проходил курс УНКП во время болезни. В этом исследовании, наибольшая смертность была зафиксирована среди пациентов с наиболее сильной симптоматикой и составила 10-12% через 1 год. Для сравнения, уровень смертности по прошествии одного года в нашем исследовании составил <10%, что может быть объяснено реваскуляризацией (>85%) и использованием статинов (>70%) изначально во всех группах.

Отметив это, можно обнаружить возможность для улучшения медицинского контроля пациентов с тяжелой стенокардией. Хотя изначально частота использования обычных антиангинальных препаратов была, как и ожидалось, высока, частота использования медикаментов на выходе,

вероятно, могла быть скорректирована в сторону увеличения, что включило бы использование блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, нитратов длительного действия и ранолазина. [7]. Кроме того, максимальное использование терапии, модифицирующей заболевание, совместно со статинами, ингибиторами ангиотензин-I-превращающего фермента, контролем кровяного давления и гликемическим контролем при диабете, как ожидается, приведут к более значительному сокращению риска для пациентов с более тяжелой коронарной болезнью сердца. [8]. По нашим данным, классом медикаментов, которые имеют большие перспективы для расширенного использования, являются ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента.

Недавний мета-анализ (n=33,500), состоявший из шести частей, фокусировавшийся на стабильной коронарной болезни сердца и сохраненной функции левого желудочка, рандомизированный по ингибиторам ангиотензин-I-превращающего фермента или плацебо, выявил общее уменьшение риска смерти в результате сердечнососудистых осложнений равное 17% (P=.01) [9]. Эти данные говорят о том, что снижение показателей смертности можно достичь в нашей группе, где менее половины пациентов изначально получали ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента или ангиотензинные рецепторные блокаторы.

Предполагается, что механическое воздействие УНКП облегчает стенокардию, а результаты лечения улучшают эндотелиальную функцию с помощью микрососудистого ангиогенеза. Таким образом, для пациентов с сохраняющейся тяжелой стенокардией может быть предусмотрено продление или повторение курса УНКП [10,11]. Необходимо принимать во внимание некоторые ограничения нашего исследования. Врачи, наблюдавшие пациентов во время УНКП и определявшие класс стенокардии по Канадской классификации, имели информацию относительно истории пациентов, хода и результатов УНКП. Кроме того, у нас нет информации, касающейся применения медикаментов, пациентами после окончания курса УНКП. Изменение фармакологической терапии, стиля жизни, также как и неблагоприятные воздействия сердечных и несердечных процедур могли сыграть роль в тех различиях, которые мы наблюдали в совокупном результате по тяжелым сердечным осложнениям на временном отрезке в три года.

Заключение

Резидуальная тяжелая стенокардия после УНКП является редкой и развивается у пациентов, изначально имевших более тяжелую форму стенокардии и многососудистого поражения коронарного русла. Она является причиной развития конечных точек на протяжении последующих 3 лет наблюдения. Эти данные говорят о необходимости тщательного клинического наблюдения и интенсивного контроля пациентов с тяжелой стенокардией.

Список литературы

1. Shea ML, Conti CR, Arora RR. An update on enhanced external counterpulsation. Clin Cardiol 2005;28(3):115– 8.
2. Soran O. A new treatment modality in heart failure enhanced external counterpulsation (EECP). Cardiol Rev 2004;12(1):15– 20.
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUSTEECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999;33:1833– 40.
4. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey S, et al. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation (EECP)?: data from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. Clin Cardiol 2001;24:453–8.
5. Barsness G, Feldman A, Holmes D, et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. Clin Cardiol 2001;24:435–42.
6. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 2002;106(1):43 –9.
7. McCullough PA. Chronic angina: new medical options for treatment. Rev Cardiovasc Med 2005;6(3):152– 61.

8. Abrams J. Clinical practice Chronic stable angina. N Engl J Med 2005;352(24):2524–33.
9. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2006;47(8):1576– 83.
10. Wu G, Du Z, Hu C, Zheng Z, Zhan C, Ma H, Fang D, Ahmed KT, Laham RJ, Hui JC, Lawson WE. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290(1):H248– 54 [electronic publication 2005 Aug 19].
11. Loh PH, Louis AA, Windram J, Rigby AS, Cook J, Hurren S, Nikolay NP, Caplin J, Cleland JG. The immediate and long-term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stable refractory angina. J Intern Med 2006;259(3):276–84.

Влияние Усиленной наружной контрпульсации на провоспалительные цитокины и молекулы адгезии у пациентов со стенокардией и ангиографически доказанной коронарной болезнью сердца

Darren P. Casey, PhDa,*, C. Richard Conti, MDb, Wilmer W. Nichols, PhDb, Calvin Y. Choi, MDb, Matheen A. Khuddus, MDb, and Randy W. Braith, PhDa

Сердечно-сосудистые заболевания ассоциируются с хроническим low-grade воспалением, что подтверждается повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. Экспериментальные данные подтверждают, что воспаление может быть подавлено в условиях высокого напряжения сдвига. Целью исследования было изучить влияние усиленной наружной контрпульсации (УНКП), неинвазивной терапии, которая увеличивает напряжение сдвига на эндотелии, на содержание циркулирующих биомаркеров воспаления и молекул адгезии у пациентов со стенокардией. Двадцати одному пациенту случайным образом назначен курс 35 одночасовых процедур с давлением в манжетах 300 mm Hg (УНКП; n = 12) или 75 mm Hg (слепой; n = 9). Содержание фактора некроза опухоли α в плазме крови, белка хемоаттрактанта моноцитов 1, растворимой молекулы сосудистой адгезии 1 было определено до и после 35 истинных или ложных одночасовых процедур. У пациентов в группе УНКП наблюдалось уменьшение уровня фактора некроза опухоли α (6.9 ±2.7 против 4.9 ±2.5 pg/ml, p <0.01; -29%) и белка хемоаттрактанта моноцитов 1 (254.9±55.9 против 190.4 ± 47.6 pg/ml, p <0.01; -19%) после курса лечения, в то время как в режиме эмитации изменений обнаружено не было. Изменений в содержании растворимой молекулы сосудистой клеточной адгезии 1 обнаружены не были ни в одной из групп. В заключение, важно отметить, что 35 процедур УНКП снизили уровни циркулирующих провоспалительных биомаркеров у пациентов с симптоматичной коронарной болезнью сердца.

У больных с коронарной болезнью сердца наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов и молекул адгезии по сравнению с соответствующими значениями у здоровых. Более того, уровни провоспалительных цитокинов повышаются еще больше у пациентов со стенокардией. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является неинвазивным способом лечения больных с симптоматической коронарной болезнью сердца. Также продемонстрировано уменьшение рефрактерной стенокардии под влиянием этого метода лечения. УНКП значительно увеличивает диастолический кровоток и напряжение сдвига в центральных и периферических сосудистых ложах. В экспериментах доказано, что высокое напряжение сдвига оказывает благоприятное влияние на провоспалительные цитокины и молекулы адгезии. Таким образом, мы предположили, что высокие уровни напряжения сдвига, вызванные УНКП, снижают циркулирующие уровни отдельных провоспалительных маркеров и адгезивных молекул у больных со стенокардией.

Результаты и методы

Данное проспективное, одиночное «слепое», исследование с использованием режима симуляции включало 21 пациента со стенокардией, которым была назначена УНКП. Все испытуемые были набраны из Кардиологической клиники больницы Шэндс Университета Флориды во время клинического осмотра, проводимой кардиологом и являющейся обязательной для всех пациентов, кому назначается УНКП. Исследование было одобрено Контрольной комиссией медицинского центра Университета Флориды и у всех пациентов получено письменное согласие. Критериями включения были: возраст ≥ 21 года, симптомы стенокардии или эквиваленты в среднем 2 и более раз в неделю, ангиографически подтвержденное поражение 1 и более эпикардиальных коронарных артерий. Критериями исключения были нестабильная стенокардия, аритмия, способная помешать работе УНКП, сердечная недостаточность и/или фракция выброса левого желудочка меньшая или равная 30%, поражение клапанов сердца, тяжелое поражение периферических сосудов или неконтролируемая гипертензия (>180/100 mm Hg). Больным случайным образом назна-

чался курс из 35 одночасовых процедур УНКП с давлением в манжетах равным 300 mm Hg (УНКП; n = 12) или курс процедур в режиме симуляции УНКП с давлением в манжетах равным 75 mm Hg (режим симуляции; n = 9). Курс УНКП проходил в больнице Шэндс Университета Флориды в Гэйнсвилле. Пациенты проходили процедуры длительностью 1 час в день с понедельника по пятницу семь недель подряд, что в общей сложности составило 35 часов терапии. УНКП представляла собой последовательную инфляцию и дефляцию манжет, закрепленных на икрах, нижних и верхних частях бедер пациента. Давление воздуха в манжетах применялось к нижним конечностям пациента в последовательности,

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов		
Переменная	УНКП (n=12)	Режим симуляции (n=9)
Возраст (лет)	63± 11	62± 10
Мужчины/Женщины	8/4	7/2
Индекс массы тела (кг/м2)	29.8 ± 3.4	33.0 ± 4.2
Общий холестерол (мг/дл)	138±41	142 ± 25
Липопротеины низкой плотности (мг/дл)	68 ± 37	72 ± 22
Липопротеины высокой плотности (мг/дл)	45 ± 15	33 ± 7
Триглицериды (мг/дл)	123 ± 10	165 ± 76
Глюкоза (мг/дл)	116 ± 22	107 ± 16
Предшествующие инфаркты миокарда	4	3
Многососудистое поражение	10	8
Предшествующее чрескожное коронарное вмешательство	8	7
Предшествующее аортокоронарное шунтирование	7	5
Диабет	6	4
Гипертензия	9	6
Гиперлипидемия	10	8

Данные представлены как средняя ±SD.

Синхронизированной с сердечным циклом с помощью обработанных микропроцессором сигналов ЭКГ. Диастолическое аугментационное давление постепенно увеличивали путем усиления внешнего давления до 300 mm Hg (УНКП) или 75 mm Hg (режим симуляции). Пациентам было предписано продолжать принимать их обычные лекарства. До и после завершения исследования был определен класс стенокардии по классификации канадского общества кардиологов.

Пробы венозной крови были взяты до и после 35 часов УНКП или терапии в режиме симуляции. Уровни α-фактора некроза опухоли (TNF-α), хемоаттрактанта моноцитов протеина 1 (MCP-1) и растворимой сосудистой молекулы клеточной адгезии 1 (sVCAM-1) в плазме крови были определены с помощью имеющегося в продаже иммуносорбентного анализа с применением фиксированных ферментов (Quantikine; R&D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota). Эти маркеры были выбраны на основе предшествующих экспериментальных результатов. Между- и внутритестовые коэффициенты вариации составляли 4.6% и 7.7% для TNF-α, 4.2% и 6.9% для MCP-1, 3.4% и 6.1% для sVCAM-1 соответственно. Уровни глюкозы и липидов сыворотки крови были измерены в лабораториях больницы стандартными и одобренными способами.

Анализ вариант использовали для анализа исходных межгрупповых различий. Изменение в зависимых постоянных переменных определяли анализом повторных измерений до и после сеансов УНКП. Когда обнаруживали значительная group-by-time взаимосвязь, внутригрупповые сравнения временных точек и межгрупповые сравнения по каждой временной точке были выполнены с помощью post hoc анализа Тьюки. Все статистические исследования были проведены с использованием SPSS версии 15.0 для Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Все данные представлены как средняя ± SD. Для статистической значимости был необходим α-уровень $p<0.05$.

Исходные характеристики представлены в таблице 1. К началу исследования между двумя группами не выявлено различий в отношении АД, лекарственной терапии, факторов риска, предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза и/или процедур. После вмешательства у больных, получивших курс УНКП, выявлено улучшение в ФК стенокардии по Канадской классификации

(3.1 ± 0.5 против 1.2 ± 0.4, p <0.01), уменьшение количества приступов стенокардии (1.6 ± 1.4 против 0.4 ± 0.6, p<0.05) и частоты использования нитроглицерина в день (0.5 ± 0.7 против 0.1 ± 0.2, p <0.05). В группе симуляции не наблюдалось никаких изменений ни по одному из критериев. После 35 часов лечения, уровни TNF-α (6.9 ±2.7 против 4.9 ± 2.5 pg/ml, p<0.01) и MCP-1 (255 ± 56 против 190 ± 48 пг/мл, p<0.01) в группе УНКП были снижены, и остались без изменений в группе режима симуляции (6.4 ±1.9 против 6.7 ± 1.9 пг/мл, p = 0.54, и 270 ± 82 против 264 ± 66 пг/мл, p = 0.51 соответственно). Изменений sVCAM-1 не обнаружено ни в группе УНКП (776 ± 280 против 726± 278 нг/мл, p = 0.14), ни в группе симуляции (847± 177 против 859± 160 нг/мл, p = 0.81) (Рис. 1).

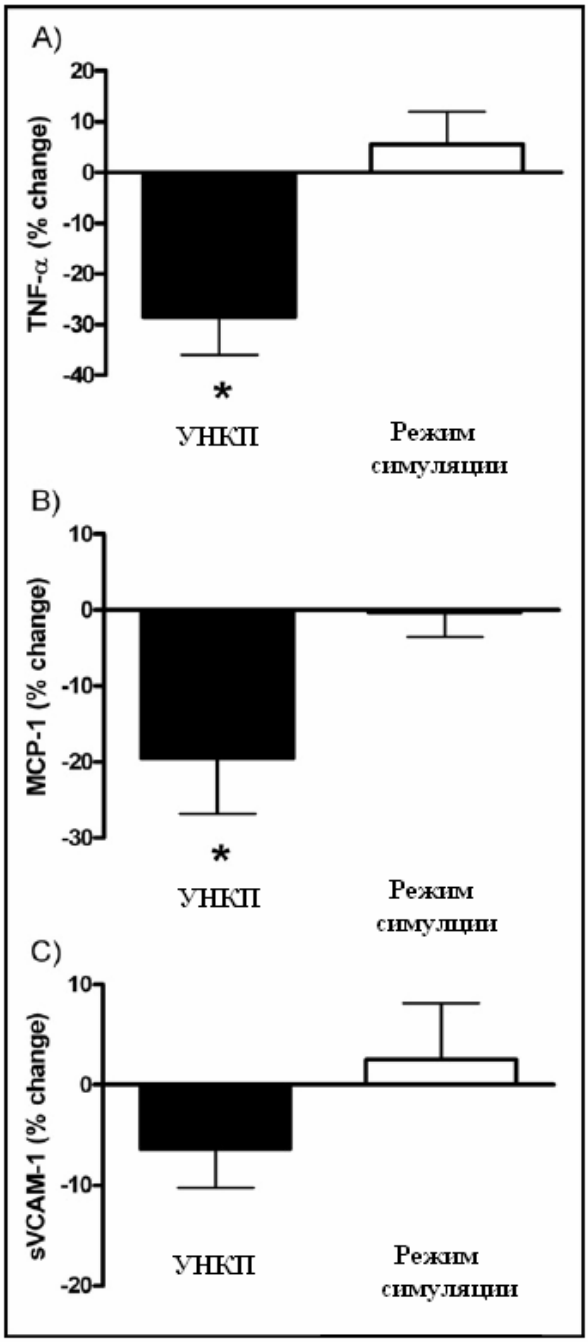


Рис. 1. *(A)* Процент изменения TNF-α после 35 сеансов; *(B)* Процент изменения MCP-1 после 35 сеансов; *(C)* Процент изменения sVCAM-1 после 35 сеансов. *p<0.05 против значений до курса лечения. Данные выражены как средняя ± SEM.

Обсуждение

Это первое рандомизированное исследование влияния УНКП на воспаление и уровень адгезивных молекул у больных рефрактерной стенокардией. Наши данные показывают, что УНКП оказывает противовоспалительный эффект у больных со стенокардией. Степень снижения TNF-α (-29%), наблюдавшееся в данном исследовании, после курса УНКП, соответствует влиянию ранее изученных вмешательств, таких как физическая нагрузка у больных с сердечнососудистыми заболеваниями. УНКП также эффективна в снижении уровня MCP-1 в плазме крови. Высокие уровни TNF-α и MCP-1 в плазме крови являются предикторами будущих неблагоприятных событий. Таким образом, наблюдаемое в данном исследовании снижение воспаления может иметь клиническое значение для снижения риска развития неблагоприятных событий у данной группы больных.

Механизм, отвечающий за противовоспалительное влияние УНКП, вероятно, связано с временным повышением напряжения сдвига, вызванным каждым инфляционно-дефляционным циклом манжет. Напряжение сдвига является сильным стимулом синтеза и выделения эндотелиального оксида азота. Кроме того, что оксид азота сильный вазодилататор, он также оказывает противоспалительное и антиатеросклеротическое влияние, ингибируя экспрессию MCP-1 и экспрессию VCAM-1. Более того, в зонах с низким напряжением сдвига наблюдается снижение биодоступности оксида азота и повышенная регуляция (upregulation) провоспалительных биомаркеров. Хотя продукцию оксида азота не изучали в настоящем исследовании, ранее было продемонстрировано, что УНКП приводит к повышению уровней нитратов в плазме крови, что является маркером продукции оксида азота. Снижение содержания TNF-α после УНКП возможно оказывает влияние на снижения уровня MCP-1 в плазме крови. Чиу и соавт. (Chiu et ali) показали, что клетки эндотелия, подвергающиеся высокому напряжению сдвига, ослабляют выделение MCP-1, вызванное TNF-α. Хотя мы не обнаружили значительных изменений в уровнях sVCAM-1 после УНКП, используя иммуносорбентный анализ с применением фиксированных ферментов, вероятно, что мембранносвязанные уровни VCAM-1 могут меняться в ответ на УНКП. К сожалению, рамки данного исследования не позволили изучить мембранносвязанные VCAM-1.

Заключение

Результаты данного исследования демонстрируют, что УНКП является эффективным способом вмешательства для снижения уровней TNF-α и MCP-1 в плазме крови, которое происходит параллельно уменьшению симптомов стенокардии. Вместе взятые результаты говорят о том, что противовоспалительный эффект может помочь объяснить механизм уменьшения симптомов после сеансов УНКП. Для подтверждения наших выводов необходимы исследования, включающие больший размер пробных образцов и других биомаркеров воспаления.

Список литературы

1. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793–798.
2. Mizia-Stec K, Mandecki T, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Szymanski L, Majewski T. Selected cytokines and soluble forms of cytokine receptors in coronary artery disease. *Eur J Intern Med* 2002;13:115–122.
3. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damas JK, Wikeby L, Brunsvig A, Muller F, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:485– 491.
4. Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, Owens K, Conti CR. Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1208 –1214.
5. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833–1840.

6. Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999;84:950 – 952.
7. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677– 685.
8. Lerner-Marmarosh N, Yoshizumi M, Che W, Surapisitchat J, Kawakatsu H, Akaike M, Ding B, Huang Q, Yan C, Berk BC, Abe J. Inhibition of tumor necrosis factor-_-induced SHP-2 phosphatase activity by shear stress: a mechanism to reduce endothelial inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1775–1781.
9. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaidis J, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:653– 663.
10. Kervinen H, Manttari M, Kaartinen M, Makynen H, Palosuo T, Pulkki K, Kovanen PT. Prognostic usefulness of plasma monocyte/macrophage and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;94:993–996.
11. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;
12. 101:2149 –2153.
13. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006;259:351–363.
14. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379 –2393.
15. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by(13) Nammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22:1451–1458.
16. Akhtar M, Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, Michaels AD. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol* 2006;98:28 –30.
17. Chiu JJ, Lee PL, Lee CI, Chen LJ, Chen CN, Ko YC, Lien SC. Shear stress attenuates tumor necrosis factor-alpha-induced monocyte chemotactic protein-1 expressions in endothelial cells. *Chin J Physiol* 2002;45:169 –176. 302 *The American Journal of Cardiology (www.AJConline.org)*

СОДЕРЖАНИЕ

1. Беленков Ю.Н.
Применение метода Наружной Контрпульсации в медицинской практике. Четыре года в России. 3

2. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др.
Метод Наружной Контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью. 5

3. Малахов В.В., Габрусенко С.А., Сергиенко И.В. и др.
Применение метода Наружной Контрпульсации у больного с критическим поражением коронарного русла. Клинический пример. 15

4. Рябов В.В., Бурыхина М.А., Марков В.А., Карпов Р.С.
Усиленная наружная контрапульсация при ишемической болезни сердца 17

5. Рябов В.В., Марков В.А., Васильев А.Г., Карпов Р.С.
Влияние комбинации ускоренного способа тромболитической терапии и Наружной Контрпульсации на клиническое течение острого инфаркта миокарда: пилотное исследование. 25

6. Лядов К.В., Шаповаленко Е.В., Бедрицкий С.А., Уваров А.В.
Новые методы реваскуляризации миокарда. Усиленная Наружная Контрпульсация. 32

7. Уильям Лоусон, Джон Уи, Элизабет Кеннард, и др.
Двухлетние исходы пациентов с умеренной рефрактерной стенокардией после применения Усиленной Наружной Контрпульсации 39

8. Чарльз Эбботсмит, Еуген Чунг, Томас Варричионе, и др.
Усиленная Наружная Контрпульсация увеличивает продолжительность нагрузки и пиковое потребления кислорода у пожилых больных с сердечной недостаточностью: анализ подисследования исследования PEECH. 46

9. Марк А. Силвер
Механизмы и доказательство значения Усиленной Наружной Контрпульсации в ведении сердечной недостаточности. 53

10. Эндрю Д. Майклз, Брэдли Э. Барт, Томас Пинто, и др.
Влияние Усиленной Наружной Контрпульсации на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца. 63

11. Озлем Соран, Элизабет Кеннард, Брэдли Барт, Шерил Килзи.
Влияние Наружной Контрпульсации на больных с рефракторной стенокардией и дисфункцией левого желудочка в отделении неотложной помощи и при госпитализации. 73

12. Уильям Лоусон, Джон Уи, Элизабет Кеннард, и др.
Влияние Усиленной Наружной Контрпульсации на рефрактерную стенокардию больных с эректильной дисфункцией. 80

13. Джошуа Коэн, Уильям Гроссман, Эндрю Михаелс.
Портативная Усиленная Наружная Контрпульсация при остром коронарном синдроме и кардиогенном шоке: пилотное исследование. 88

14. Йан Жанг, Ксиахонг Хе, Ксяолинь Чен, и др.
Усиленная Наружная Контрпульсация ограничивает гиперплазию интимы посредством модификации экспрессии стресс-чувствительного гена напряжения сдвига у геперхолестеринемических свиней. 95

15. Гилда Эстабанати, Нилуфар Самиеи, Маджид Малеки и др.
Эхокардиографические параметры, включая тканевое доплеровское изображение, после курса усиленной наружной контрпульсации 108

16. Peter A. McCullough, Timothy D. Henry, Elizabeth D. Kennard и др.
Резидуальная стенокардия высоких градаций после Усиленной наружной Контрпульсации 115

17. Darren P. Casey, C. Richard Conti, Wilmer W. Nichols и др.
Влияние Усиленной наружной контрапульсации на провоспалительные цитокины и молекулы адгезии у пациентов со стенокардией и ангиографически доказанной коронарной болезнью сердца 125