

Использование усиленной наружной контрпульсации при лечении ишемической болезни сердца

Piero O. Bonetti, MD, David R. Holmes, Jr, MD, FACC, Amir Lerman, MD, FACC, Gregory W. Barsness, MD, FACC Rochester, Minnesota

Показано, что усиленная наружная контрпульсация (УНКП) улучшает течение стенокардии и уменьшает объективные признаки ишемии миокарда у пациентов с рефрактерной стенокардией. Проспективные клинические исследования и крупные регистры пациентов предполагают, что курс УНКП ассоциируется с увеличением времени до развития стресс-индуцированной депрессии ST-сегмента, и уменьшением дефектов перфузии миокарда, так же как и с повышением толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. С ростом количества информации, подтверждающей безопасность и эффективность УНКП, этот вид лечения можно считать ценным вариантом лечения, особенно для пациентов, кто перенес традиционные процедуры реваскуляризации, и у кого до сих пор остались симптомы, не смотря на оптимальное лечение. Концепция наружной контрпульсации появилась почти сорок лет назад, и, не смотря на увеличение количества доказательств, подтверждающих ее безопасность и эффективность, немного известно о точных механизмах действия этого вида терапии, обуславливающих ее положительный эффект. Предполагаемые механизмы, способствующие положительным клиническим результатам УНКП, включают улучшение эндотелиальной функции, усиление коллатерального кровотока функции левого желудочка, периферические эффекты, подобно тем, которые наблюдаются при регулярных физических тренировках, и неспецифические эффекты плацебо. Этот обзор обобщает все существующие данные, подтверждающие механизмы действия, благодаря которым оказывается благоприятный клинический эффект УНКП.

Около 6,4 миллиона больных в США страдают ИБС, и каждый год эта цифра увеличивается еще на 400,000 (1). Как и большинство пациентов, выживших после первого коронарного эпизода, эта цифра, вероятно, будет расти, как и когорта пациентов, остающихся симптоматичными, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение. К сожалению, значительной части этих людей не возможно выполнить стандартные процедуры реваскуляризации, такие как чрескожные коронарные вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования из-за неподходящей анатомии коронарного русла, многочисленных предшествующих попыток реваскуляризации, или дополнительных сопутствующих состояний. В настоящее время для пациентов с рефрактерной стенокардией доступны несколько альтернативных терапевтических способов, включая нейростимуляцию (чрескожную электрическую стимуляцию нерва и стимуляцию спинного мозга), метод лазерной реваскуляризации и усиленную наружную контрпульсацию (УНКП) (2). Показано, что среди этих методов, УНКП является единственной неинвазивной методикой, обеспечивающей уменьшение приступов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда.

Несколько небольших исследований показали положительную клиническую реакцию пациентов, перенесших УНКП (таблица 1). Благоприятные эффекты, связанные с УНКП, включают уменьшение числа приступов стенокардии (3-9) и потребности в нитратах (5,6,8), повышение толерантности к физическим нагрузкам (5,7,9-12), благоприятное

психологическое воздействие и повышение качества жизни (13,14), также как и увеличение продолжительности времени до развития стрессиндуцированной депрессии ST-сегмента, сопровождающееся уменьшением дефекта перфузии миокарда (5-12). Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование УНКП (MUST-ЕЕСР) документировало положительное клиническое воздействие на пациентов со стабильной хронической стенокардией, имеющих положительные результаты нагрузочных тестов (таблица 2) (15). Кроме того, подисследование MUST-ЕЕСР показало значительное улучшение параметров качества жизни пациентов, которое сохранялось в течение последующих 12 месяцев (16). Результаты Международного Регистра пациентов УНКП (МРП УНКП) (17) и Клинической Ассоциации УНКП (16) показали, что положительные эффекты, наблюдаемые в контролируемых исследованиях, также наблюдаются и в клинической практике в гетерогенной группе пациентов. Кроме того, длительное наблюдение показывает, что клинически благоприятное воздействие может наблюдаться в течение 5 лет у пациентов, имеющих положительную исходную реакцию на терапию (8,17,19).

Несмотря на растущее число доказательств клинической эффективности УНКП у пациентов с хронической стенокардией, механизмы, с помощью которых этот метод улучшает симптомы, до сих пор не до конца ясны. Проведя обзор доступной на сегодняшний день литературы, в данной статье мы обобщим механизмы, потенциально отвечающие за клиническое улучшение.

Принципы и гемодинамические эффекты УНКП

Стандартный курс лечения УНКП составляет 35 одночасовых сеансов в течение 7 недель. Три пары пневматических манжет, наложенных вокруг икр, нижней и верхней частей бедер, последовательно надуваются сжатым воздухом от периферии к центру в раннюю диастолу, и быстро спускаются в начале систолы (Рис. 1). По аналогии с внутриаортальной баллонной контрпульсацией, быстрая компрессия повышает диастолическое давление (диастолическое усиление), в то время как быстрая декомпрессия манжет провоцирует «отток» в нижние конечности и приводит к уменьшению систолического давления (систолической разгрузке) как в аорте, так и в коронарных артериях (20). В отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации, УНКП также усиливает венозный возврат крови, в дальнейшем способствуя увеличению сердечного выброса (21). Эти гемодинамические эффекты приводят к увеличению кровотока в многочисленных сосудистых ложах, включая коронарное кровообращение (таблица 3) (20,22).

Выраженность гемодинамических изменений, связанных с УНКП, можно неинвазивно оценить отношением диастолической эффективности к систолической, используя пальцевую плетизмографию (отношение пика диастолической амплитуды к пику систолической амплитуды) (Рис. 2). Допплерэхокардиография выполненная во время УНКП выявила, что отношение эффективности от 1,5 до 2 связано с оптимальным увеличением как систолического антеградного, так и диастолического, ретроградного аортального кровотока (23). Однако, учитывая, что значительное число пациентов испытывает улучшение, не достигая указанных цифр от 1,5 до 2, клиническое значения данного открытия не ясно (3,24,25).

Влияние на эндотелиальную функцию

Эндотелий играет решающую роль в сосудистом гомеостазе (26). В то время как нормальная эндотелиальная функция характеризуется атеропротективными свойствами, эндотелиальная дисфункция на сегодняшний день рассматривается как первый шаг в атерогенезе (27,28). Эндотелиальная дисфункция характеризуется ухудшенной биоаккумуляцией вырабатываемого эндотелием оксида азота (NO), который оказывает сосудорасширяющее, антитромбоцитарное, антитромботическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие. Однако, развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается повышенным образованием эндотелина-1, основного конкурента NO, сильного вазоконстриктора, который также оказывает протромботические, митогенное и противовоспалительное действие (29). Этот дисбаланс между вазодилататором и вазоконстриктором приводит к снижению эндотелий-зависимой дилатации сосудов, которая является функциональным признаком эндотелиальной дисфункции. Важно отметить, что наличие коронарной эндотелиальной дисфункции связано с ишемией миокарда и неблагоприятным прогнозом независимо от наличия стенозирующего поражения коронарного русла (28).

Растущее число доказательств показывает, что улучшение эндотелиальной функции является важным механизмом клинической эффективности УНКП. Главным в этой концепции является увеличение кровотока в органах, наблюдаемого во время лечения (20,22). В отсутствие значимого стенозирования сосудов увеличение кровотока, вызванное УНКП, вызывает повышение напряжения сдвига (30,31). Повышенное напряжение сдвига является главным стимулом для выделения NO эндотелием и расширения сосудов (32-34). Напряжение сдвига также регулирует выброс эндотелием эндотелина-1, так длительное воздействие низкого напряжения сдвига стимулирует образование эндотелина, в то время как длительное воздействие повышенного напряжения сдвига уменьшает его (34,35). Таким образом, соответствующий уровень напряжения сдвига является ключевым фактором для выполнения функции эндотелия (36,37).

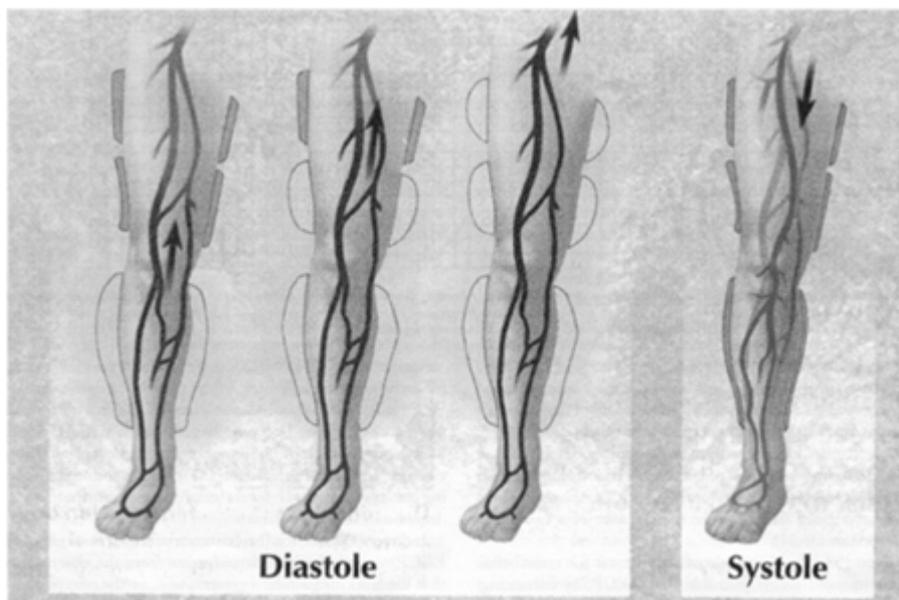


Рисунок 1. Принцип УНКП.



Рисунок 2.

Придавая такое значение напряжению сдвига в эндотелиальном гомеостазе, кажется правдоподобным тот факт, что УНКП, увеличивая сосудистое напряжение сдвига, может благоприятно влиять на эндотелиальную функцию. Подтверждая это предположение, у пациентов ИБС, через месяц после окончания курса УНКП, обнаружено значительное повышение уровня NO плазмы крови (38). Другое исследование показало, что результатом УНКП является значительное и дозированное увеличение уровня NO плазмы крови у пациентов ИБС, у которых исходные значения уровня NO были гораздо меньше, чем у здоровых людей.

Поразительно, что к концу лечения средний уровень NO у пациентов поднялся до уровня людей в контрольной группе (21). Таким же образом, показано, что курс УНКП ассоциировался со значительным увеличением уровня плазмы NO и значительным уменьшением уровня эндотелина-1 плазмы крови у пациентов с ИБС. Эти изменения уровней NO плазмы и эндотелина-1 были пропорциональны продолжительности лечения, и сохранялись в течение месяца после окончания лечения УНКП (21).

Усиленная наружная контрпульсация может также влиять на оксидативный стресс, который связан с различными сердечно-сосудистыми факторами риска и является ключевым фактором в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза (39). У пациентов с ИБС УНКП вызвала линейное снижение плазменных маркеров окислительного стресса пропорционально количеству часов терапии (21). Хотя точный механизм такого снижения, наблюдаемого в данном исследовании, не совсем ясен, было показано, что реактивные формы кислорода и NO химически нейтрализуют друг друга. Можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции и повышение биоаккумуляции NO в результате УНКП может снизить окислительное напряжение. Первоначальные данные также говорят о том, что УНКП может уменьшить уровень ангиотензина-II плазмы крови у пациентов с ИБС (40). Таким образом, учитывая стимулирующий эффект ангиотензина II на продукцию сосудистого супероксида (41), вызванное УНКП уменьшение уровня ангиотензина II может также вызвать уменьшение окислительного напряжения.

Косвенным доказательством положительного эффекта УНКП на эндотелиальную функцию является наблюдение, касающееся того, что уровень диастолического усиления, или отношения эффективности, имеют тенденцию к повышению в течение терапии (3,25). Значение отношения эффективности, достигнутого во время УНКП, зависит не только от факторов, касающихся устройства, таких как компрессионное давление в манжетах и временной последовательности инфляции/дефляции, но и от индивидуальных показателей пациента, включая артериальную упругость. Увеличение артериальной упругости ведет к увеличению систолического давления, а, следовательно, уменьшает соотношение эффективности. На упругость артериальной стенки влияет функциональный статус артериальных стенок, включая биоаккумуляцию вырабатываемого эндотелием NO. На

самом деле, эндотелиальная дисфункция связана с повышенной артериальной упругостью (42). Таким образом, можно предположить, что улучшение соотношения эффективности во время терапии УНКП отражает улучшение эндотелиальной функции. Наряду с этой гипотезой, последние данные о 2,486 пациентах из МРП УНКП показывают, что у больных, у которых соотношение эффективности улучшается во время лечения, также наблюдается и значительное уменьшение класса стенокардии в течение шести месяцев после лечения (25). Этот факт подтверждает точку зрения, что улучшение эндотелиальной функции на самом деле может способствовать положительным клиническим результатам, наблюдаемым при применении УНКП.

Все вместе взятое, косвенные результаты предполагают желаемое воздействие УНКП на эндотелиальную функцию. Однако, необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение влияния УНКП на такой общеизвестный показатель эндотелиальной функции, как эндотелийзависимая вазодилатация.

Влияние на коронарный резерв

Улучшение коллатеральной перфузии происходит в результате открытия или расширения уже сформированных коллатералей, а также формирования новых коллатеральных сосудов. За исключением ишемии, увеличение напряжения сдвига считается главным импульсом для развития и увеличения коллатералей (43), что подтверждает гипотезу о положительном влиянии УНКП по крайней мере на улучшение коронарной коллатерализации путем повышения напряжения сдвига.

Самый простой механизм, посредством которого УНКП может повышать коллатеральную перфузию, заключается в открытии ранее сформированных коллатеральных каналов, либо напрямую через выброс сосудорасширяющих веществ, таких как NO, о чем говорилось ранее. Эксперименты на собаках показали резкое, значительное увеличение проходимости в коллатералах и анастомозах задних конечностей в результате 1 часа УНКП (44) и резкое усиление плотности капилляров при экспериментальном инфаркте миокарда и лечении УНКП (21). Распространение этих результатов лечения в клинику, ограничен тем фактом, что у собак коллатерали развиваются значительно быстрее, чем у людей.

Подобным образом, напряжение сдвига, вызванное УНКП, может влиять на ангиогенез и ангиогенез. Артериогенез, т.е. формирование больших коллатеральных артерий посредством добавления эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток, фибробластов и соединительной ткани к существующим коллатеральным артериолам, представляет собой еще один механизм, влияющий на увеличение коронарных коллатералей (45). Первоначальный движущий стимул для такого процесса сосудистого ремоделирования, по всей видимости, заключается в напряжении сдвига (44), что делает ангиогенез довольно привлекательным механизмом, с помощью которого УНКП способна улучшить перфузию миокарда. Ангиогенез, т.е. новое формирование капиллярных кровеносных сосудов путем почкования эндотелиальных клеток из существующих кровеносных сосудов, может также быть спровоцировано УНКП. Ангиогенез является сложным процессом, зависящим от хорошо скоординированного взаимодействия бесчисленных васкулярных специфических и неспецифических факторов (46). В особенности, сосудистое напряжение сдвига может вызвать *ср*-регуляцию в продукции эндотелием факторов роста (таких как фактор роста сосудистого эндотелия {VEGF} и тромбоцитарный фактор роста), которые очень важны в процессе ангиогенеза (47,48). Таким образом, напряжение сдвига может также играть важную роль в процессе ангиогенеза.

Косвенным доказательством существования про-артериогенного и про-ангиогенного влияния УНКП являются исследования, показывающие увеличение разнообразных сосудистых факторов роста в результате реакции на лечение. Значительное увеличение уровня VEGF было отмечено у пяти пациентов с рефрактерной стенокардией. У этих пациентов наблюдалось уменьшение числа приступов стенокардии на 50 % после курса УНКП, в то время как у других четырех пациентов, не отвечавших на терапию УНКП, изменение уровня VEGF было не обнаружено (21). Более того, у 11 пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП было отмечено увеличение уровня в плазме крови основного фактора роста фибробластов, VEGF, фактора роста гепатоцитов (HGF) (49). Интересно, что HGF является очень сильным ангиогенным фактором, имеющим больший ангиогенный потенциал, чем VEGF.

Связь между вазодилатацией и ангиогенезом подтверждается наблюдением, что *in vivo* ангиогенез сопровождается расширением сосудов, и что некоторые ангиогенные факторы имеют сосудорасширяющие свойства (51). Например, VEGF может увеличить экспрессию и активность эндотелиальной синтазы окиси азота (52-54), стимулировать NO-зависимую вазодилатацию (55). С другой стороны, выработка NO эндотелием важна для стимулирующего эффекта VEGF на рост эндотелиальных клеток и их организацию в сетеподобные структуры. Сильнейшим свидетельством главнейшей роли NO в ангиогенном процессе является исследование на мышах, изучающее ангиогенную реакцию в модели ишемии задних конечностей (56). В этом исследовании, ишемия задних конечностей у мышей значительно усиливалась за счет целенаправленного разрушения закодированной в генах эндотелиальной синтазы окиси азота. Результаты показывают, что NO представляет собой значимый фактор для ангиогенеза. Таким образом, можно предположить, что болезни, ассоциируемые с уменьшением биоаккумуляции NO, такие как эндотелиальная дисфункция, могут ограничить ангиогенез, в то время как вмешательство, которое улучшает эндотелиальную функцию, может способствовать ангиогенезу.

Васкулогенез, местное формирование кровеносных сосудов, из костномозговых клеток предшественников эндотелиоцитов, недавно был описан как дополнительный механизм, который может способствовать развитию коллатералей (57). Кроме определенных цитокинов и ишемии тканей (58), VEGF могут привести к мобилизации и видоизменению *in vivo* первоначальных эндотелиальных клеток (59,60). Учитывая увеличение уровня плазмы VEGF, наблюдаемое у некоторых пациентов УНКП, можно выдвинуть гипотезу о том, что васкулогенез может также являться механизмом, с помощью которого УНКП стимулирует развитие коллатералей у пациентов с ИБС.

В общем, данные открытия свидетельствуют о потенциале УНКП для усиления развития коллатералей. Кроме того, предполагаемый эффект УНКП на эндотелиальную функцию может в дальнейшем увеличить про-ангиогенный потенциал этой методики. Однако, увеличение уровней различных ангиогенных факторов роста не обязательно приводит к увеличению коллатералей, к тому же до сих пор существует мало свидетельств того, что УНКП оказывает стимулирующий эффект на образование коллатералей в сердце. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить точную роль неоваскуляризации в развитии положительного эффекта УНКП.

Периферические эффекты

Вопрос о связи УНКП с неспецифическим вспомогательным «тренирующим эффектом» изучался на 27 пациентах со стабильной хронической стенокардией, которые выполняли

максимальный нагрузочный тест до и после курса УНКП (11). У этих пациентов после лечения наблюдалось значительное повышение толерантности к физической нагрузке, в то время как двойное произведение не изменялось, в основном благодаря точному, хотя статистически и недостоверному, уменьшению максимального АД. Похожие результаты показали 175 пациентов со стабильной хронической стенокардией. Они выполняли исходно тест на переносимость физической нагрузки, либо тест на максимальную нагрузку до начала лечения, и в течение шести месяцев после окончания УНКП терапии (9). В этом исследовании, у пациентов, подвергавшихся тесту на максимальную нагрузку, тест после УНКП выявил значительное улучшение физической выносливости, в то время как пиковый двойной продукт не изменялся, хотя тот же уровень физической нагрузки, что и до УНКП, достигался со значительно более низким пиковым двойным продуктом. Этот факт подтверждает то, что УНКП, так же как и физические упражнения, вызывает уменьшение периферического сосудистого сопротивления.

При использовании позитронной эмиссионной томографии, было обнаружено, что УНКП улучшила перфузию миокарда в покое и в пробе с дипиридамолом у 11 пациентов с ИБС (38). Однако, тест на максимально переносимую нагрузку до и после УНКП, показал одинаковое пиковое значение двойного произведения, несмотря на значительное увеличение времени до развития депрессии на 1 мм ST- сегмента и тенденции к увеличению толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о вспомогательном эффекте УНКП.

Эти данные предполагают важность, как улучшения перфузии миокарда, так и снижение периферического сопротивления в достижении положительных клинических эффектов УНКП. Периферические эффекты могут быть особенно важными для симптоматического улучшения, наблюдаемого у пациентов без свидетельства об усилении перфузии миокарда после УНКП.

Влияние на функцию левого желудочка

Снижая постнагрузку и увеличивая венозный возврат, УНКП существенно увеличивает сердечный выброс на 25 % (61,62). Однако увеличение венозного возврата УНКП натолкнуло на мысль о возможности развития отека легких у пациентов со сниженной функцией левого желудочка (LV) и сердечной недостаточностью. До настоящего времени все еще мало что известно о влиянии УНКП на пациентов со сниженной функцией левого желудочка или с сердечной недостаточностью, хотя эта процедура и получила одобрение FDA для лечения пациентов со стенокардией и сопутствующей сердечной недостаточностью. Доказательством положительного влияния УНКП на функцию левого желудочка являются результаты неконтролируемого исследования, которое показало значительное снижение уровней предсердного и мозгового натрийуретического пептида (ANP и BNP) у 11 пациентов со стабильной стенокардией в результате лечения УНКП. Подобное снижение уровня BNP (но не ANP) было обнаружено у пациентов с рефрактерной стабильной стенокардией и нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после 35 часов УНКП (12). Лечение не повлияло на систолическую функцию левого желудочка, но значительно улучшило параметры диастолической функции левого желудочка, доказывая роль УНКП при лечении пациентов с доминирующей или изолированной дисфункцией желудочка. Эффект УНКП на систолическую функцию левого желудочка исследовался на восьми пациентах с серьезным снижением ФВ ЛЖ (в среднем 25 %) (63). После лечения УНКП у пациентов наблюдалось значимое увеличение ФВ ЛЖ (до 29 %), что сопровождалось значительным уменьшением остаточного сердечного ритма.

Наличие дисфункции левого желудочка по всей видимости не ухудшает влияние УНКП на пациентов со стенокардией. В пилотном исследовании, оценивающем эффективность и безопасность УНКП у пациентов с сердечной недостаточностью (64), 26 пациентов с идиопатической или ишемической сердечной недостаточностью (II-III ФК по NYHA) и средней ФВ ЛЖ 23 % почувствовали значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни после курса УНКП, без серьезных побочных эффектов. Ретроспективный анализ пациентов МРП УНКП показал, что 129 пациентов с ФВ ЛЖ < 35 % перед лечением достигали похожего снижения приступов стенокардии по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ (65).

В общем, существующие данные свидетельствуют о положительном влиянии УНКП как на диастолическую, так и на систолическую функцию левого желудочка. Кроме того, первоначальные данные указывают на то, что УНКП представляет собой безопасный и эффективный метод лечения стабильных пациентов со сниженной функцией левого желудочка. Однако, перед тем как определенно рекомендовать данный вид лечения, нам все еще приходится ожидать результатов последующих исследований эффективности и безопасности УНКП для пациентов с сердечной недостаточностью.

Неспецифические эффекты плацебо

Длительный срок лечения УНКП (семь недель) и тот факт, что данная терапия ограничена ее применением в специальных медицинских центрах с внимательным наблюдением за пациентами, дает возможность для значимого влияния неспецифических факторов на уменьшение симптомов у пациентов. Такие факторы включают повышение комплайенса пациентов в отношении режима приема лекарств и постоянное наблюдение практикующих терапевтов и заинтересованных практикующих врачей. В дополнение, имеются данные показывающие, что использование медицинских устройств может быть связано с усилением эффекта плацебо (66).

Тот факт, что многие пациенты испытывают значительное улучшение симптомов, даже при отсутствии оптимальной диастолической аугментации во время лечения, означает, что эффект плацебо в самом деле может вызывать симптоматическое улучшение после УНКП (3,23). Однако данные, полученные в результате рандомизированного исследования MUST-ЕЕСР, предполагают, что неспецифические факторы, хотя и способствуют наблюдаемым результатам, не являются, тем не менее, единственными определяющими факторами успеха УНКП (таблица 2) (15).

Заключение

Усиленная наружная контрпульсация является ценной амбулаторной процедурой, вызывающей выраженное и долгосрочное уменьшение симптомов стенокардии и улучшающей качество жизни в гетерогенной группе пациентов с ишемической болезнью сердца. Полученные недавно данные показывают, что УНКП может улучшать симптомы, посредством разных механизмов, включая улучшение эндотелиальной функции, стимуляцию развития коллатералей, усиление функции левого желудочка и периферические эффекты, схожие с теми, которые наблюдаются при постоянной физической нагрузке. К тому же, неспецифические эффекты плацебо могут содействовать отмеченному улучшению (Рис.3). Однако большинство из этих данных получены в небольших, неконтролируемых исследованиях, либо в предварительных докладах.

Следовательно, необходимы официальные, контролируемые исследования для определения предложенных механизмов действия УНКП. К тому же, многое еще остается неизвестным и требует изучения. В конце концов, результаты предстоящих исследований на пациентах со сниженной функцией левого желудочка помогут определить роль УНКП как терапевтического инструмента для постоянно растущего числа пациентов. В настоящее время, имея в наличии положительные результаты применения УНКП у тысяч пациентов, можно считать УНКП ценным методом лечения рефрактерной стенокардии.

Таблица 1. Опубликованные данные контролируемых и неконтролируемых исследований применения УНКП у пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование	Год	N	Продолжительность лечения (часы)	Стенокардия (% >1ФК)*	Использование Нитратов	Толерантность к физической нагрузке (%)*	Время до развития депрессии сегмента ST	Перфузия миокарда (%)*
Ценг и др. (4)	1983	200	12	↓ (97)	N/A	N/A	N/A	N/A
Лосан и др.(5)	1992	18	36	↓ (100)	↓	↑ (67)	N/A	↑ (78)
Лосан и др.(11)	1996	27	35	N/A	N/A	↑ (81)	N/A	↑ (78)
Лосан и др.(6)	1996	50	35	↓ (100)	↓	N/A	N/A	↑ (80)
Лосан и др.(7)	1998	60	35	↓	N/A	↑	N/A	↑ (75)
Арора и др. (15)	1999	139	35	↓	↓	↑	↑	N/A
Лосан и др.(8)	2000	33	35-36	↓ (100)	↓	N/A	N/A	↑ (79)
Лосан и др.(18)	2000	2,289	35	↓ (74)	N/A	N/A	N/A	N/A
Урано и др. (120)	2001	12	35	N/A	N/A	↑	↑	↑
Масуда и др. (10)	2001	11	35	N/A	N/A	↑	↑	↑
Стис и др. (3)	2001	395	35	↓ (88)	N/A	N/A	N/A	N/A
Барнес и др. (17)	2001	978	35	↓ (81)	↓	N/A	N/A	N/A
Стис и др. (9)	2002	175	35	↓ (85)	N/A	↑	N/A	↑ (83)

* Процент подходящих по критерию пациентов указан в скобках, если об этом говориться в статье
N/A – не определено

Таблица 2. Влияние УНКП на объективные и субъективные параметры ишемии миокарда в исследовании MUST – EECР (15)

	Активная УНКП	Мнимая УНКП	Значение
Изменение уровня стенокардии в день	-0,033 + 0,27	0,15 + 0,27	< 0.05
Изменение времени до развития депрессии ST сегмента во время нагрузки	37 + 11	-4 + 12	0.01

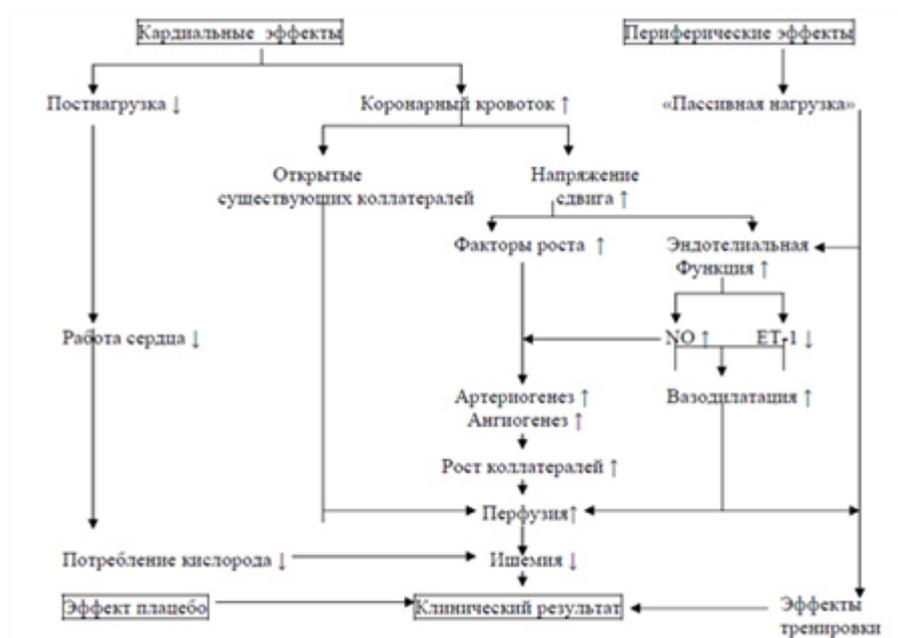
Таблица 3. Влияние УНКП на кровоток в разных сосудах

Исследование	Положение Манжет	Применяемое Давление (мм рт. ст.)	Сосуд	Метод	Изменение кровотока (%)
Вернер и др.	Икры, нижняя часть бедра	200	Сонная артерия	Дуплексное сканирование	+19
	Икры, нижняя часть бедра	200	Позвоночная артерия	Дуплексное сканирование	+12
	Икры, нижняя часть бедра	200	Печеночная артерия	Дуплексное сканирование	+25
	Икры, нижняя часть бедра	200	Почечная артерия	Дуплексное сканирование	+21
	Икры, нижняя часть бедра	200	Брюшная аорта	Дуплексное сканирование	+88

	Икры, нижняя часть бедра	200	Внутренняя подвздошная артерия	Дуплексное сканирование	+144
	Икры, нижняя часть бедра	200	Ствол левой коронарной артерии	Чреспищеводная доплеровская эхокардиография	+18
	Икры, нижняя + верхняя части бедра	300	Сонная артерия	Дуплексное сканирование	+26
	Икры, нижняя + верхняя части бедра	300	Ствол левой коронарной артерии	Чреспищеводная доплеровская эхокардиография	+42
Михаэль и др.	Икры, нижняя + верхняя части бедра	100-300	Левая или правая коронарные артерии	Интракоронарный Допплер	+109
	Икры, нижняя + верхняя части бедра	100-300	Левая или правая коронарная артерия	Обсчет по градации TIMI	+28

TIMI – Тромболиз при инфаркте миокарда

Рисунок 3. Возможные механизмы, отвечающие за положительные результаты УНКП.



Список литературы

1. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
2. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol 2002;39:923-34.
3. Stys T, Lawson WE, Hui JCK, Lang G, Liuzzo J, Cohn PF. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. Angiology 2001;52:653—8.
4. Zheng ZS, Li TM, Kambic H, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29:599-603.
5. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 1992;70:859-62.
6. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Can angiographic findings predict which coronary

- patients will benefit from enhanced external counterpulsation? *Am J Cardiol* 1996;77:1107-9.
7. Lawson WE, Hui JCK, Guo T, Burger L, Cohn PF. Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:841-4.
 8. Lawson WE, Hui JCK, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clin Cardiol* 2000;23:254-8.
 9. 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.
 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. *Eur Heart J* 2001;22:1451-8.
 11. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:271-5.
 12. 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;37:93-9.
 13. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson W, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. *Psychosomatics* 1995;36:494-7.
 14. Springer S, Fife A, Lawson W, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient: a second study. *Psychosomatics* 2001;42:124-32.
 15. 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;33:1833-40.
 16. 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;50:25-32.
 17. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr., Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED, and the International EECP Patient Registry Investigators. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435-42.
 18. Lawson WE, Hui JCK, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology* 2000;94:31-5.
 19. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:840-1.
 20. 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;106:1237-42.
 21. Barsness GW. Enhanced external counterpulsation in unrevascularizable patients. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:37-43.
 22. 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;84:950-2.
 23. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:649-S3.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*

1997;30:325-33.

27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
28. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk- *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2003; 23:168-75.
29. Lerman A, Bumett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86 Suppi 111:12-9.
30. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coil Cardiol* 1993;21:359-68.
31. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:500-11.
32. Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984-91.
33. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
34. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75:519-60.
35. 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:H150-6.
36. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coil Cardiol* 1996;28:1652-60.
37. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18:677-85.
38. 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—8.
39. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-4.
40. Lawson WE, Hui JCK, Lu L, Zheng ZS, Zhang MQ. Beneficial effects of EECPP on the renin-angiotension system in patients with coronary artery disease (abstr). *Eur Heart J* 2001;22 Suppl:538.
41. Mollnau H, Wendt M, Szocs K, et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 2002;90:e58-65.
42. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolino AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-7.
43. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Wartier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999;43:44-57.
44. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med* 2000;23:239-47.
45. Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:543-53.
46. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
47. Gan L, Miodic 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.
48. 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 Natl Acad Sci USA* 1993;90:4591-5.
49. 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.

50. Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D, et al. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via Induction of vascular endothelial growth factor. *Circulation* 1998;97:381-90.
51. Ziche M, Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis. *J Neurooncol* 2000;50:139-48.
52. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:H1054-8.
53. Papapetropoulos A, Garcí'a-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131-9.
54. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase. *Akt Nature* 1999;399:597-601.
55. Ku DD, Zaieski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF'-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol* 1993;265:H586-92.
56. Murohara T, Asahara T, Silver M, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998;101:2567-78.
57. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002;136:54-71.
58. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bonemarrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularlzation. *Nat Med* 1999;5:434-8.
59. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999;18:3964-72.
60. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Vascular endothelial growth factor;^ gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000;86:1198-202.
61. Cohen LS, Mullins CB, MitcheU JH, Alsobrook HD. Sequenced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardio-genic shock. *Am J Cardiol* 1973;32:656-61.
62. Singh M Holmes DR Jr., Tajik AJ, Barsness GW. Noninvasive revascularization by enhanced external counterpulsation: a case study and literature review. *Mayo Clin Proc* 2000;75:961-5.
63. Gorcsan J III, Crawford L, Soran O, et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *J Am Coil Cardiol* 2000;35 Suppl:230A.
64. Soran OZ, Fleishman B, DeMarco T, et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8:204-8.
65. Soran O, Kennard ED, Holubkov R, StrobeckJ, 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.
66. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 2000;53:786-92.