
Применение метода Усиленной Наружной Контрпульсации в медицинской практике

Современное состояние проблемы.

К сожалению приходится признать, что несмотря на несомненные успехи современной кардиологии не произошло значимого прогресса в области снижения заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН). Эти патологические состояния, по-прежнему, преобладают в качестве причин инвалидизации и смертности.

В сентябре 2003 года в НИИ Кардиологии имени А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ, в рамках клинического испытания было начато первое в России исследование «Изучение эффективности и безопасности применения метода усиленной наружной контрпульсации (УНКП) в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца», в котором используется кардиотерапевтический комплекс **EECP® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., USA)**. Параллельно аналогичные исследования проводились в НЦССХ им. А.Н.Бакулева. На основании данных проведенных клинических исследований, а также на основании всех необходимых экспертиз, Министерство Здравоохранения РФ зарегистрировало указанный кардиотерапевтический комплекс, «Регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2003/1504 от 27.11.2003 г.» и рекомендовало к внедрению в широкую кардиологическую практику лечебного метода УНКП у больных ИБС и СН.

Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о том, что использование метода наружной контрпульсации позволяет добиваться отчетливой положительной динамики у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II-IV функционального класса, в том числе осложненной СН (уменьшение количества приступов стенокардии и их продолжительности, увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до возникновения ишемии, индуцированной нагрузкой, уменьшение потребности в нитратах, улучшение показателей «качества жизни»). При этом следует отметить, что у подавляющего большинства пролеченных нами пациентов заболевание исходно было осложнено инфарктом миокарда (в анамнезе) и явлениями СН, у большинства ранее был опыт оперативных реваскуляризирующих вмешательств (АКШ, ТБКА, стентирование) и, тем не менее, сохранялась тяжелая резидуальная симптоматика.

Напомним, что УНКП - неинвазивный, безопасный и атравматичный метод, позволяющий добиваться повышения перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы. В современных системах с этой целью на ноги пациента накладываются манжеты, в которые во время диастолы с высокой скоростью по нарастающей от икры к нижней части бедра, а затем к верхней его части и ягодицам нагнетается воздух с субатмосферным давлением синхронно с сердечным ритмом. Это приводит к ретроградному артериальному кровотоку и к увеличению диастолического давления в аорте, что в свою очередь ведёт к увеличению коронарного перфузионного давления и усилению кровоснабжения миокарда. Также происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. Мгновенное выкачивание воздуха из манжет в начале сокращения желудочков понижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца. При значительном стенозе одной или более коронарных артерий отмечается разница перфузионного давления в участках миокарда, кровоснабжаемых разными артериями. Увеличение давления перфузии в диастолу приводит к открытию и формированию коллатералей и усилению кровоснабжения гипоперфузируемого участка миокарда.

По нашему опыту метод УНКП безопасен для больных, с учетом известных противопоказаний не вызывал каких-либо неблагоприятных последствий ни в процессе, ни после окончания процедур. При контрольном обследовании половины наших пациентов через год после проведения курса процедур УНКП обнаруживается сохранение клинического эффекта, все демонстрируют достигнутый уровень жизненной активности при снижении уровня медикаментозного сопровождения.

Активное использование методики УНКП в лечебной практике началось в 2001 году в США. К настоящему времени пролечено более семи тысяч пациентов, опубликовано более 100 статей в ведущих кардиологических изданиях, проводятся сателитные симпозиумы на крупнейших кардиологических научных форумах. По состоянию на второй квартал 2004 года в США работает более 800 аппаратов УНКП. Почти в 50 странах мира эта методика признана и используется для лечения пациентов.

В России помимо НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова и НИИССХ имени А.Н.Бакулева начато практическое применение кардиотерапевтических комплексов EECР® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc.,USA) в Томском Кардиологическом Центре и Национальном медико-хирургическом Центре имени Н.И. Пирогова.

Международный опыт применения УНКП свидетельствует о существенном пересмотре показаний и противопоказаний к использованию метода в медицинской практике. На сегодняшний день методика признается показанной у больных

- стабильной СН (Arthur M. Feldman и др. Усиленная наружная контрпульсация при сердечной недостаточности: «Перспективная оценка влияния УНКП при сердечной недостаточности» (РЕЕСН)).
- Высокий оптимизм исследователей в отношении применения метода
- при остром инфаркте миокарда и остром коронарном синдроме,
- для профилактики рестенозов после ТБКА,
- сахарном диабете II типа,
- эректильной дисфункции и др.

Кроме того в связи с преодолением некоторых технологических и методических недочетов еще больше сужается область противопоказаний к проведению УНКП за счет пациентов с нормоформой мерцания-трепетания предсердий, с наличием имплантируемого электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, а также больных с сопутствующей патологией периферических сосудов.

В России, где общая смертность значительно выше, чем в других развитых странах, доля ИБС в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет у мужчин 56,6%, у женщин – 40,4%. Стенокардия и СН остаются трудноизлечимыми недугами несмотря на применение современных медикаментозных и/или интервенционных методов, а 5-летняя смертность составляет не менее 65% для мужчин и 47% для женщин. Согласно результатам исследований «ЭПОХА-(О)-ХСН» распространенность клинически выраженной СН в российской популяции – 5,5%, а включая пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ ~ 11,7% (16 млн. человек). Эти данные позволяют назвать лечение ИБС и СН важнейшей задачей современной кардиологии. В настоящее время ИБС страдает 15-17% взрослого населения России.

Применение метода УНКП для лечения ИБС, исключая все возможные противопоказания, способно эффективно помочь 50% больным, т.е. примерно шести миллионам человек. Поскольку наиболее необходимо и наиболее действенно такое лечение для тяжелых случаев, будем считать, что особо необходимо лечение УНКП для 10% больных из этой группы, т.е. для 600 000 человек по России или 4615 человек на каждые 100 тысяч населения. Естественно, что эти данные весьма приблизительные, но при более точных расчетах они, скорее всего, будут скорректированы в сторону увеличения.

Таким образом, **Усиленная Наружная Контрпульсация**, являясь неинвазивным, безопасным и атравматичным методом для улучшения перфузии миокарда и уменьшения нагрузки на сердце, может рассматриваться в качестве перспективного в комплексном лечении больных ИБС и СН. 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 УНКП может стать его применение у больных СН различной этиологии, находящихся на этапе подготовки к 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.

Академик РАМН, член-корр. РАН,
Профессор, д.м.н.

Ю.Н.Беленков

ПРЕДИСЛОВИЕ

Впервые приступ стенокардии наиболее частого проявления ишемической болезни сердца описан В. Геберденом в 1772 году. За прошедшее время произошло глубокое и всестороннее изучение природы болезни, механизмов ее развития. Надо сказать, что в настоящий момент благодаря существующим сердечно-сосудистым препаратам как говорил И.П. Павлов “мы можем управлять процессом, поправлять нарушенные функции, иметь власть над предметом”. Созданы и вошли в клиническую практику новые лекарства, одновременно с этим, целые группы препаратов широко применявшихся ранее, потеряли свое клиническое значение.

Современная фармакотерапия позволяет существенно изменить качество жизни больных, и, что самое главное, прогноз болезни. Доказательством этого является увеличение количества больных с сердечной недостаточностью, одним из механизмов этого феномена, является то, что та часть больных, которая ранее погибала, в настоящий момент доживает до той стадии болезни, когда развиваются симптомы этого синдрома. И вместе с тем, следует признать тот факт, что возможности медикаментозных методов лечения, видимо, не безграничны.

Существует, определенная доля больных, у которых использование всех возможностей фармакологических методов лечения не позволяет контролировать заболевание. В этой ситуации, по истине фантастические результаты лечения демонстрируют сердечно-сосудистые хирурги. В настоящий момент ни у кого нет сомнений в эффективности прямой реваскуляризации миокарда с помощью шунтирующих операций.

К сожалению, значительной части больных невозможно выполнить коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование по разным причинам, а лекарственная терапия не всегда оказывается достаточно эффективной, несмотря на применение самых современных препаратов. Для пациентов, страдающих так называемой устойчивой стенокардией, недавно предложены трансмиокардиальная или чрескожная лазерная реваскуляризация миокарда, электрическая стимуляция спинного мозга. Новым неинвазивным, немедикаментозным методом лечения является усиленная наружная контрпульсация (УНКП). Приоритет в использовании УНКП принадлежит американским и китайским исследователям. На протяжении последнего десятилетия она используется во многих медицинских центрах США, Европы и Азии.

В основе метода, имеющего более чем полувековую историю, лежит известная концепция о возможности увеличения коронарного кровотока на 20%-40% при повышении диастолического артериального давления в аорте. Этот принцип реализован в технологии внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая успешно применяется и в настоящее время для лечения больных с острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком. В то же время исследователями и компаниями производящими медицинское оборудование, в том числе и российскими, предпринимались попытки реализовать предложенную концепцию в варианте неинвазивной процедуры. Однако первые гидравлические системы УНКП были несовершенны по многим параметрам, в результате чего не удавалось добиваться желаемых результатов, они были неудобны в применении, и в 80-е годы большинство кардиологов считали, что данный метод лечения не имеет перспектив. Тем не менее, в Китае разрабатывается первый пневматический тип прибора наружной контрпульсации. Первые результаты его использования явились основой для продолжения исследовательской работы по совершенствованию прибора, что привело к появлению улучшенной версии аппарата УНКП, производимого в США компанией Вазомедикал.

Современные системы УНКП позволяют добиваться повышения 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 тока крови, вызываемого быстрым нагнетанием воздуха в три группы пневматических манжет, обернутых вокруг нижних конечностей пациента. Мгновенное срамливание воздуха из манжет в начале систолы левого желудочка приводит к быстрому снижению периферического сосудистого сопротивления, что существенно разгружает левый желудочек. В отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации, УНКП также увеличивает венозный возврат крови к сердцу, способствуя увеличению сердечного выброса.

Сборник статей, предложенный вам, представляет данные ряда исследовательских работ, посвященных изучению различных аспектов применения УНКП. Отрадно и то, что российские кардиологи так же получили возможность поделиться своим клиническим опытом использования этой новой технологии. Полученные данные свидетельствуют о безопасности и положительном воздействии УНКП, проявляющимся уменьшением количества приступов стенокардии и их продолжительности, увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением потребности в нитроглицерине.

Показано, что в ответ на УНКП увеличивается выработка оксида азота, повышается уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, снижается уровень эндотелина. Эти данные позволили рекомендовать УНКП не только в качестве дополнительной терапии больным с устойчивой к медикаментам стабильной стенокардии напряжения, которым невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда, но и для комплексного лечения больных с застойной сердечной недостаточностью. Таким образом, УНКП может рассматриваться как перспективный метод для улучшения перфузии миокарда и уменьшения нагрузки на сердце у больных с тяжелым диффузным поражением коронарного русла, которым невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда из-за высокого риска осложнений.

Академик РАМН



Карпов Р.С.

Современные и будущие стратегии лечения рефрактерной стенокардии

Eric H. Yang, Md; Gregory W. Barsness, Md; Bernard J. Gersh, Mbchb, Dphil; Krishnaswamy Chandrasekaran, Md; and Amir Lerman, Md

У пациентов с устойчивой стенокардией не являющихся кандидатами на реваскуляризацию, с III-IV ФК стенокардии сохраняются объективные признаки ишемии, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение. По оценкам от 300000 до 900000 пациентов в США имеют устойчивую стенокардию, а также ежегодно диагностируется от 25000 до 75000 новых случаев. Этот обзор концентрирует внимание на стратегиях лечения устойчивой стенокардии и включает в себя механизм воздействия и сведения о клинических испытаниях каждой отдельно взятой стратегии. Использованными фармакологическими агентами были ранолозин, ивабрадин, никорандил, L- аргинин, тестостерон и эстроген; в настоящее время только L- аргинин, тестостерон и эстроген одобрены управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США). Предоставляются результаты по неинвазивным методам лечения усиленной наружной внешней контрпульсации и подкожной электрической стимуляции нерва. Также рассматриваются стратегии инвазивного лечения, включающие в себя стимуляцию спинного мозга, трансмиокардиальную реваскуляризацию, чрескожную миокардиальную реваскуляризацию и генную терапию.

Mayo Clin Proc. 2004;79(10):1284-1292

УНКП = усиленная наружная контрпульсация; FGF = фактор роста фибробластов; PMR = чрескожная миокардиальная реваскуляризация; SCS = стимуляция спинного мозга; TENS = подкожная электрическая стимуляция нерва; TMR = трансмиокардиальная реваскуляризация; VEGF = сосудистый эндотелиальный фактор роста

За последние 3 десятилетия сердечнососудистая медицина достигла очевидных результатов в лечении ИБС. Результатом чего, является увеличение количества пациентов с тяжелой ИБС, которые продолжают жить в настоящее время. Это можно воспринимать как полное противоречие законам, т.е. «искусственный отбор и выживание самых слабых». С точки зрения эпидемиологической и клинической перспективы, существует тенденция к увеличению числа таких пациентов с признаками застойной сердечной недостаточности, аритмиями и устойчивой стенокардией.

Устойчивая стенокардия - термин, используемый для определения пациентов, которые, несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии, страдают стенокардией с объективными признаками ишемии, и не рассматриваются как кандидаты на реваскуляризацию. Маннгеймер и соавт. сообщали, что примерно у 5% - 15 % пациентов со стенокардией встречаются критерии устойчивой стенокардии. Если эти данные скомбинировать с результатами, полученными в III национальном исследовании, посвященном здравоохранению и питанию, то дополнительно к 300000 до 900000 предполагаемым пациентам США, с устойчивой стенокардией, ежегодно будет диагностироваться от 25000 до 75000 новых случаев.² Следовательно, устойчивая стенокардия представляет собой актуальную клиническую проблему. Данный обзор фокусирует внимание на современных и будущих терапевтических стратегиях лечения устойчивой стенокардии. Методы лечения можно разделить на 3 группы: фармакологические виды лечения, неинвазивные нефармакологические виды лечения, а также инвазивные виды лечения табл. 1. В статье рассматриваются механизмы действия и сведения о клинических испытаниях для каждой стратегии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Оптимальная стандартная терапия

Стенокардия является следствием ишемии миокарда, которая возникает в результате дисбаланса между потребностью в кислороде и возможностью его доставки. Стратегии лечения направлены на уменьшение потребности миокарда в кислороде и/или увеличения его доставки. Стандартное лечение для облегчения симптомов у пациентов с хронической устойчивой стенокардией долж-

но включать: β -блокаторы и/или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, подобранные для достижения самой низкой ЧСС и АД, которые больной может переносить. Кроме того, нитраты пролонгированного действия могут быть назначены прерывистым режимом, чтобы избежать развития толерантности к ним. Агрессивная модификация факторов риска должна быть предложена больным: отказ от курения, прием липидснижающей терапии, выполнение физические упражнений. Для пациентов, у которых сохраняется стенокардия, не смотря на то, что они получают оптимальное стандартное лечение, необходимо рассматривать возможность применения альтернативных методов лечения, описываемых ниже.

РАНОЛАЗИН

Ранолазин – частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные эффекты.³ Точный механизм действия, антиангинального действия до конца не известен, но считается, что это связано с его метаболическими эффектами, которые снижают потребность в кислороде³.

Таблица 1. Краткий обзор стратегий лечения устойчивой стенокардии*

Лечение	Увеличение времени до начала депрессии ST сегмента	Увеличение времени Продолжительности физической нагрузки	Снижение ФК	Улучшение перфузии миокарда	Одобрено FDA (индикация класса АНА)
Фармакологическое					
Ранолазин	Нет	Да	Да	NA	Нет
Ивабрадин	Да	Да	Да	NA	Нет
Никорандил	Да	Да	Да	Да	Нет
L-аргинин	Да	Да	NA	NA	Да
Тестостерон	Да	Нет	NA	NA	Да
Эстроген	Да	Да	Да	NA	Да
Неинвазивное					
УНКП	Да	Да	Да	Да	Да (IIb)
Подкожная электрическая стимуляция нерва	Да	Да	Да	NA	Да
Инвазивное					
Стимуляция спинного мозга	Да	Да	Да	Да	Да (IIb)
Трансмиокардиальная Реваскуляризация	Нет	Да	Да	Нет	Да (IIa)
Подкожная миокардиальная Реваскуляризация	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Генная терапия	Да	Да	Да	Да	Нет

*АНА = Американская ассоциация кардиологов; УНКП = усиленная наружная контрпульсация; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; NA = не имеется в наличии; PMR = подкожная миокардиальная реваскуляризация; SCS = стимуляция спинного мозга; TENS = подкожная электрическая стимуляция нерва; TMR = транс-миокардиальная реваскуляризация.

Исследование MARISA (Монотерапевтическая оценка Ранолазина при лечении стабильной стенокардии) изучило антиишемические эффекты ранолазина и долгосрочную выживаемость 191 пациента с хронической тяжелой формой стенокардии.⁴ Лечение с применением ранолазина привело к увеличению толерантности физической нагрузки от 24 до 56 секунд ($P < .001$) у пациентов, которые принимали от 500 до 1500 мг ранолазина дважды в день. Исследование CARISA (Комбинированная оценка ранолазина при стабильной стенокардии) изучило влияние ранолазина в сочетании с другими антиангинальными препаратами.⁵ В этом 3-фазном, двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании, 823 пациента с устойчивой стенокардией, которые получали стандартное лечение атенололом, дилтиаземом или амлодипином, рандомизированы в группы плацебо, ранолазина по 750 мг дважды в день или, ранолазин дважды в день в дозе 1000 мг. Через 12 недель, у пациентов принимающих ранолазин разными дозами, на 26% увеличилось общее время нагрузки ($P = .03$) и уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю. Показатель времени до начала депрессии сегмента ST на 1 мм во время пробы с нагрузкой не изменился. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты от применения ранолазина были запор, головокружение, тошнота, астения, которые проявились у 8% пациентов. У пациентов в этих группах лечения также увеличилась продолжительность интервала QT, клиническая значимость которого не известна. В настоящее время ранолазин не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), из-за того, что до сих пор не ясна ситуация относительно удлинения QT интервала.

ИВАБРАДИН

Ивабрадин является селективным и специфическим ингибитором I_f ионных каналов, которые ответственны за синоатриальный водитель ритма.⁶ Ивабрадин является потенциальным методом лечения хронической устойчивой стенокардии, так как он понижает сердечный ритм и потребность миокарда в кислороде без отрицательного инотропного действия.

Борер и другие⁷ (Borer) провели случайное, двойное слепое исследование, целью которого было изучить применение ивабрадина при лечении пациентов с устойчивой стенокардией. Пациенты прошли период отмывки, во время которого был приостановлен прием β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Затем пациентов рандомизировали на принимающих плацебо или ивабрадин (2.5, 5.0, или 10.0 мг дважды в день) в течение 2 недель, после чего последовал 3 месячный период применения ивабрадина в количестве 10 мг дважды в день в открытую. В конце слепого периода, у пациентов принимавших ивабрадин по 10 мг дважды в день на 12% увеличился показатель времени до начала депрессии сегмента ST ($P<.005$) и на 9.5 % увеличилась толерантность к физической нагрузке по сравнению с теми кто принимал плацебо ($P<.02$). Также в конце исследования у пациентов, принимавших ивабрадин, снизилась ЧСС на 20 уд. в минуту в состоянии покоя и на пике нагрузки. Открытая стадия исследования показала, что применение ивабрадина способствует уменьшению на 77% частоты возникновения приступов стенокардии ($P<.001$). У 14.8% пациентов, которые принимали ивабрадин по 10мг дважды в день, было обнаружено нарушение зрения.

Тардиф⁸ (Tardif) сравнил действие ивабрадина с ателололом на 923 пациентах с устойчивой стенокардией. Общая продолжительность физической нагрузки увеличилась на 86.8 ± 129.0 секунд на фоне приема ивабрадина по 7.5 мг дважды в день и на 91.7 ± 118.8 секунд при применении ивабрадина по 10 мг дважды в день по сравнению с увеличением на 78.8 ± 133.4 секунд от применения ателолола по 100 мг в день. Также как ранолозин, ивабрадин до сих пор не был одобрен управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (США).

НИКОРАНДИЛ

Никорандил – эфир никотинамида, который имеет как свойства нитратов, так и свойства, активации АДФ зависимого калиевого канала.⁹ Механизмы его фармакологического действия включают способность уменьшать как преднагрузку, так и постнагрузку путем дилатации сосудов артериальной и венозной систем. К тому же, активация аденозинтрифосфатно-калиевого канала с помощью никорандила может иметь кардиопротекторное действие в результате «прекондиционирования» миокарда.

Несколько небольших рандомизированных исследований показали, что никорандил назначаемый дважды в день в дозе 10 или 20 мг увеличивает время до начала депрессии сегмента ST, продолжительность физической нагрузки во время стресс проб¹⁰⁻¹³. Оказалось, что никорандил также способствует улучшению перфузии миокарда в покое и в физической нагрузке.¹⁴ Преко́ндиционирование и возможные кардиопротекторные эффекты никорандила были изучены в исследовании, посвященном изучению влияния никорандила на стенокардию (IONA), в котором 5126 пациентов с устойчивой стенокардией были рандомизированы на прием плацебо или 20 мг никорандила дважды в день.¹⁵ Через 3 года у пациентов принимавших никорандил на 17% снизился относительный риск ($P=.014$) по комбинированной конечной точке: смерть из-за ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализации из-за сердечной боли в грудной клетке. В сравнении с группой плацебо, у группы пациентов, принимавших никорандил, не было значительных изменений АД. Основные побочные эффекты включали головные боли, гастроинтестинальный дискомфорт. Никорандил используется в клиниках Европы и Японии, но в настоящее время он не одобрен управлением Соединенных Штатов по контролю за продуктами питания и лекарствами.

L-АРГИНИН

Несколько других фармакологических способов лечения хронической стенокардии были изучены в небольших клинических исследованиях. Предполагалось, что L-аргинин может стать способом лечения, который повысит коронарный кровоток с помощью улучшения эндотелий зависимой дилатации сосудов.¹⁶ Одноцентровое, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, в котором принимали участие 22 пациента с устойчивой стенокардией, показало, что лечение с применением L-аргинина перорально способствует увеличению длительности физической нагрузки и максимальной рабочей нагрузки во время проведения стресс теста, так же как и уменьшению времени до начала депрессии ST сегмента.¹⁷

ТЕСТОСТЕРОН И ЭСТРОГЕН

Показатели, говорят о том, что тестостерон способствует расширению коронарных артерий и повышению кровотока у людей. Возможно, механизм действия не зависит от эндотелия и может включать ионные каналы в гладких мышечных клетках сосудов.^{18,19} Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, включавшего 46 пациентов мужского пола с устойчивой стенокардией, показало, что лечение с использованием трансдермального тестостерона улучшило показатель времени до начала депрессии сегмента ST во время стресс теста, а также качество жизни²⁰. Хотя ни один из пациентов не испытывал неблагоприятные простатические или гематологические эффекты, существуют опасения относительно длительного применения тестостерона.

Исследования, изучавшие эстроген как антиангинальный препарат выявили, что он расширяет коронарные артерии и улучшает эндотелиальную функцию.^{21,22} Рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, включавшее 74 пациента женского пола со стабильной стенокардией, показало, что лечение с применением эстрадиола и норафиндрона способствовало увеличению длительности физической нагрузки и показателя времени до начала депрессии ST сегмента.²³ Количество ишемических исходов в группе лечения снизилось. Однако, эти преимущества должны быть сопоставлены с исходным увеличением сердечных приступов, вызванным терапией эстрогенами у женщин с ИБС.²⁴

НЕИНВАЗИВНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

УСИЛЕННАЯ НАРУЖНАЯ КОНТРПУЛЬСАЦИЯ

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) основывается на методике контрпульсации и состоит из 3 пар пневматических манжет, накладываемых вокруг нижних конечностей на икры, нижнюю и верхнюю часть бедер рис. 1. Сигнал ЭКГ используется в качестве триггера для начала последовательного надувания манжет, начиная с икр, в начале диастолы и одновременного стравливания воздуха во всех манжетах, в начале систолы. Стандартный курс УНКП терапии включает в себя 35 процедур длительностью один час в течение 7 недель. Механизм, с помощью которого УНКП уменьшает симптомы стенокардии, недостаточно понятен, но может включать в себя и неспецифические плацебо эффекты, и различные гемодинамические факторы. Гемодинамически, УНКП действует как внутриаортальная баллонная контрпульсация, увеличивая диастолический кровоток во множественных сосудистых ложах, включая и коронарные артерии, а также уменьшает постнагрузку.²⁵

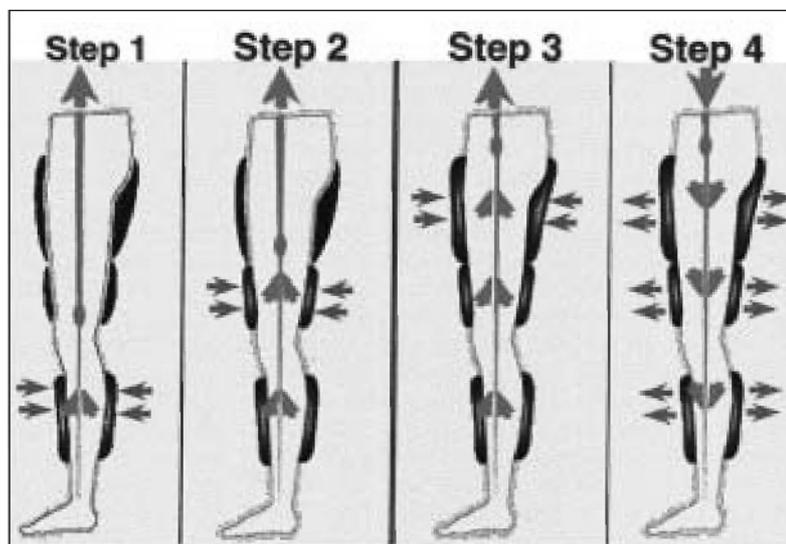


Рисунок 1. Усиленная наружная контрпульсация. Шаг 1, Надувание инициирует ретроградную пульсовую волну. Шаг 2, Надувание манжет на нижней части бедра, на 50 мсек позднее. Шаг 3, Надувание манжет на верхней части бедра, на 50 мсек позднее Шаг 4, Одновременное надувание всех 3 манжет.

После курса УНКП улучшается эндотелиальная функция.²⁶ К тому же, УНКП терапия ассоциируется с освобождением факторов роста, таких как эндотелиальный фактор роста (VEGF), способствующий формированию коллатерального коронарного русла.²⁷ В конечном счете, УНКП терапия может привести к «тренирующему эффекту» в результате снижения периферического сосудисто-

го сопротивления, аналогично физическим упражнениям.²⁸

Результаты нескольких контролируемых и неконтролируемых исследований применения УНКП у пациентов с устойчивой стенокардией, представлены в табл. 2.²⁸⁻³⁹ Многоцентровое исследование, посвященное изучению УНКП, выполненное Арора и др. (Arora et al)³³ – двойное слепое, плацебо контролируемое исследование в которое рандомизировано 139 больных с хронической устойчивой стенокардией. После 35 сеансов, у пациентов в группе активного лечения на 15% увеличилось время до начала депрессии сегмента ST на 1мм ($P=.01$) и на 25% уменьшилось количество приступов стенокардии ($P<.035$). Эти эффекты не наблюдали в группе фиктивного лечения. Международный регистр пациентов, прошедших курс УНКП терапии показал улучшение симптомов и качества жизни.³⁸

Таблица 2. Опубликованные результаты контролируемых и неконтролируемых исследований посвященных изучению действия усиленной наружной контрпульсации при лечении пациентов с устойчивой стенокардией. *

Ссылки	Количество пациентов	Стенокардия (% изменение ФК стенокардии на ≥ 1)	Использование нитратов	Переносимость физической нагрузки (%)	Время до развития депрессии ST сегмента	Перфузия миокарда (%)
Женг et al ²⁹	200	Понижение (97)	NA	NA	NA	NA
Лосон и др. ³⁰	18	Понижение(100)	Decrease	Повышение (67)	NA	Повышение (78)
Лосон и др. ²⁸	27	NA	NA	Повышение (81)	NA	Повышение (78)
Лосон и др. ³¹	50	Понижение (100)	Decrease	NA	NA	Повышение (80)
Лосон и др. ³²	60	Понижение	NA	Повышние	NA	Повышение (75)
Арора и др. ³³	139	Понижение	Понижение	Повышние	Increase	NA
Лосон и др. ³⁴	33	Понижение (100)	Понижение	NA	NA	Повышение (79)
Урано и др. ³⁵	12	NA	NA	Повышние	Increase	Повышение
Масуда и др. ³⁶	11	NA	NA	Повышние	Increase	Повышение
Стис и другие ³⁷	395	Понижение (88)	NA	NA	NA	NA
Барнесс и другие ³⁸	978	Понижение (81)	Понижение	NA	NA	NA
Стис и другие ³⁹	175	Понижение (85)	NA	Повышние	NA	Повышение (83)

*, NA = не имеется в наличии.

Адаптировано из *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1918-1925, с разрешения Американского Колледжа Основ Кардиологии

Несмотря на то, что результаты одного контролируемого исследования играют важную роль в пользу применения УНКП терапии, необходимо провести более масштабные слепые испытания эффективности УНКП и механизма ее действия. В настоящее время, УНКП является наиболее широко применяемым и многообещающим способом лечения устойчивой стенокардии. Усиленная наружная контрпульсация одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (США) и рекомендуется Американской ассоциацией кардиологов, как потенциальная терапия устойчивой стенокардии. Она относится II b класса показаний (полезность/ эффективность определена значительно меньше).⁴⁰

ЧРЕСКОЖНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ НЕРВА

Концепция стимуляции нерва для облегчения боли восходит к древнему применению иглоукалывания, а ее применение в современной медицине начинается с 1970-х годов. В настоящее время используются 2 основных способа нейростимуляции - это чрескожная электрическая стимуляция нерва (TENS) и спинальная стимуляция (SCS). TENS состоит из нейростимулирующего устройства и 2 электродов. Один электрод помещается в дерматом, место наибольшей интенсивности боли, а другой помещается в контралатеральный дерматом. Предполагается, что стимуляция более крупного не проводящего боль нерва тормозит передачу при помощи более тонких волокон, проводящего боль. Несколько небольших клинических испытаний изучали эффективность TENS при лечении устойчивой стенокардии.⁴¹⁻⁴⁵ Маннгеймер и др. (Mannheimer et al)⁴⁵ рандомизировал 21 больного с III-V ФК стенокардии на плацебо или TENS в течение 5 недель.

Пациенты в активной группе получали стимуляцию током 50 мА с частотой 70 Гц в течение часа три раза в день с дополнительным назначением от 1 до 10 минут при внезапно возникших болях. Через 5 недель у пациентов, которых лечили методом TENS, наблюдали увеличение переносимости физических нагрузок во время стресс теста на 15% ($P=.01$) и снижение симптомов стенокардии на 17 % в неделю ($P=.05$).

Однако эти незначительные улучшения могли быть следствием плацебо эффекта, так как фиктивные условия не учитывались. Во время лечения у больных развивалось раздражение кожи, сбои в работе электродов и парестезии.



РИСУНОК 2. Стимулятор спинного мозга состоит из эпидурального электрода, спицы и генератора импульсов. Свинец помещают в эпидуральной зоне на уровне С7 в Т1.

ИНВАЗИВНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

Стимуляция спинного мозга аналогична чрезкожной электрической стимуляции нерва и включает в себя 3 компонента: эпидуральный электрод, спицу и генератор импульсов рис. 2. Эпидуральный электрод помещают на уровне С7 в Т1, а генератор в виде электронного стимулятора сердца имплантируется в левое нижнее абдоминальное пространство. Пациенты получают 3 стимуляции в продолжительность 1 час каждая и могут активировать прибор с помощью магнита по требованию. Предполагается, что стимуляция спинного мозга блокирует боль посредством стимуляции позвоночных столбов, что подавляет передачу болевого сигнала по спиноталамическому тракту.⁴⁶⁻⁵⁰ Однако, боль при остром коронарном синдроме не купировалась в клинических испытаниях, и будет являться причиной появления типичных симптомов, вопреки стимуляции.⁵¹ Также было обнаружено, что стимуляция спинного мозга способствует уменьшению симпатического тонуса и улучшению кровотока миокарда.⁵²⁻⁵⁴

Несколько клинических исследований изучали роль стимуляции спинного мозга в лечении устойчивой стенокардии.⁵⁵⁻⁵⁸ Хаутваст и соавт. обнаружили, что в результате 6-недельного лечения стимуляцией спинного мозга 25 пациентов с III-IV ФК стенокардии, у 39 % пациентов увеличился показатель времени до начала депрессии сегмента ST сегмента ($P<.05$) и у 19% возросла способность переносить физическую нагрузку во время испытания на беговой дорожке. Также, стимуляция спинного мозга способствовала уменьшению приступов стенокардии и применению нитроглицерина у 41% и 48% ($P<.05$) соответственно.

В исследовании, сравнивавшем электрическую стимуляцию и коронарное артериальное шунтирование (ESBY), 104 пациента с хронической стенокардией, которые от коронарного шунтирования получили только улучшение симптомов, были рандомизированы на SCS или коронарное шунтирование.⁵⁸ Стимуляция спинного мозга была также эффективна, как и коронарное шунтирование для улучшения симптомов стенокардии (4 vs 5 приступов в неделю, соответственно) и была связана с меньшей смертностью (2% vs 14%; $P<.05$) и частотой развития инсульта (4% vs 16%; $P<.05$).

Ди Пид и др. (Di Pede et al)⁵⁹ недавно опубликовали результаты регистра пациентов, которые прошли SCS. Лечение SCS приводило к улучшению ФК стенокардии на 1 и более у 80% пациентов и на 2 и более у 42% пациентов. Основными побочными эффектами SCS были риск эпидуральной гематомы и инфекции, встречавшейся у около 1 % пациентов. Кроме того, SCS может повлиять на работу ЭКС и имплантируемых дефибрилляторов.

Несмотря на то, что результаты первых испытаний кажутся многообещающими, эти испытания проводили на небольшом количестве пациентов, и без слепого контроля, чтобы можно было предотвратить эффект плацебо. Американская Ассоциация кардиологов считает SCS возможным методом лечения устойчивой стенокардии. Она относится к показаниям класса IIb (полезность/ эффективность определена значительно меньше).⁴⁰

ТРАНСМИОКАРДИАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Идея миокардиальной реваскуляризации появилась в 1956 году, когда Goldman и соавт. предположили, что образование искусственных каналов в субэндокарде улучшит доставку кислорода к кардиомиоцитам. Первоначально, использовались иглы. В 1986 году, Okada и соавт. первыми применили лазерную технологию для образования миокардиальных каналов. В настоящее время применяются 2 типа лазеров – диоксид углерода и голмий: АИГ. Система диоксида углерода пропускает лазер через серию зеркал и линз, в то время как голмий: система АИГ использует оптическое волокно. Левая тора-

котомия выполняется при трансмиокардиальной реваскуляризации (TMR), и лазер напрямую пропускается в миокард. Если используется лазер диоксида углерода, то применяется одиночный импульс для генерации каналов. Если голмий: используется АИГ система, несколько импульсов необходимых для образования одного канала. Для обеих систем формируются каналы общим количеством от 25 до 40.

В нескольких исследованиях изучали применение TMR для лечения устойчивой стенокардии. В самом большом исследовании, Allen и соавт.⁶² рандомизировали на TMR с голмием 275 пациентов с IV ФК устойчивой стенокардии: применяли АИГ лазер, в сочетании с медикаментозной терапией или только медикаментозное лечение. Через 12 месяцев в группе TMR наблюдалось большее количество пациентов, у которых ФК стенокардии снизился на 2 и более (76% vs 32%; $P < .001$), и лучшая переносимость физической нагрузки в пробе с физической нагрузкой (5.0 vs 3.9 метаболических эквивалентов; $P < .05$). Улучшения показателей смертности или перфузии не наблюдали. Второе по масштабам исследование было проведено Frazier и соавт.⁶³ Они рандомизировали 192 больных с III-IV ФК устойчивой стенокардии на применение TMR с лазером диоксида углерода в сочетании с медикаментозной терапией или только на медицинскую терапию. Через 12 месяцев в группе TMR было большее количество пациентов, со снижением ФК стенокардии на 2 или более (72% vs 13%; $P < .001$). В отличие от исследования Allen, в этом исследовании не выявлено улучшения переносимости нагрузок несмотря на улучшение перфузии миокарда. Результаты этих 2 исследований наряду с 4 другими исследованиями TMR представлены в таблице 3⁶²⁻⁶⁷. В целом, установлено, что TMR уменьшает симптомы стенокардии и переносимость физической нагрузки, улучшает перфузию миокарда, но не снижает смертность.

ТАБЛИЦА 3. Краткое описание результатов исследований лечения пациентов с устойчивой стенокардией трансмиокардиальной реваскуляризации *

Ссылки	Кол-во пациентов	Лазер	Процент снижения ФК стенокардии на ≥ 2			ТМ R	Улучшение показателя времени физической нагрузки (сек)		Выживание, TMR vs контроль	Улучшение перфузии
			TMR	Конт- роль	P значение		контроль	P значение		
Ален и др. ⁶²	275	Голмий:АИГ	76	32	<.001	+5	+3.9 MET	<.05	NS	No
Фразир и др. ⁶³	192	Диоксид углерода	72	13	<.001	NA	NA		NS	Yes
Шофилд и др. ⁶⁴	188	Диоксид углерода	25	4	<.001	NA	NA		NS	No
Бюрхофф и др. ⁶⁵	182	Голмий:АИГ	48	14	<.001	+65	-64	<.001	NS	No
Аберже и др. ⁶⁶	100	Диоксид углерода	39	0	<.01	NS	NS		NS	NA
Ждонс и др. ⁶⁷	86	Голмий:АИГ	NA	NA		+119	-85	<.001	NA	No

*CCS = Канадское общество сердечно-сосудистых заболеваний; MET = метаболический эквивалент; NA = не имеется в наличии; NS = статистически не достоверно; TMR = трансмиокардиальная реваскуляризация

Адаптировано из *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:173-178, с разрешения Американского Колледжа Основ Кардиологии

Реестр общества торакальных хирургов, объединяющий 3717 пациента, прошедших TMR, демонстрирует ежегодное увеличение количества процедур TMR, выполняемых с 1998 и 2001 (59 в первой половине 1998 и 572 во второй половине 2001).⁶⁸ Интересно, в 67% случаев TMR сочеталась с шунтированием, и слепой TMR. Уровень интраоперационной смертности составлял 6.4%; это выше чем уровень, наблюдавшийся в клинических исследованиях TMR, который варьировал от 1.1% до 5.3%. Уровень смертности был выше у более пожилых пациентов, пациентов с диабетом и больных недавно перенесших острый коронарный синдром. Несмотря на тенденцию, отмеченную в этом реестре, применение TMR снизилось из-за появления новых методов лечения, таких как УНПК.

Механизм, благодаря которому TMR улучшает симптомы стенокардии, неизвестен. Первоначально полагали, что это следствие улучшения перфузии миокарда через открытые каналы.⁶⁹ Однако, последующие исследования показали, что каналы заполняются омертвевшими остатками и закрываются сразу после процедуры.⁷⁰⁻⁷³ Предполагали также другие механизмы, например ангиогенез в результате освобождения факторов роста и денервацию болевых волокон лазером.^{74,75} Также не исключен эффект плацебо, и это наверно самая правдоподобная теория, с учетом отсутствия надлежащих масштабных исследований. Хотя частота применения TMR при хронической стенокардии снизилась,

Американская ассоциация кардиологов присвоила класс показаний II а при хронической стенокардии.⁴⁰

ЧРЕСКОЖНАЯ МИОКАРДИАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Чрескожная миокардиальная реваскуляризация (PMR) основана на том же методе, что и трансмиокардиальная реваскуляризация (TMR), за исключением того, что она проводится чрескожно. Проводниковый катетер помещается в левый желудочек через бедренный доступ, и гольмий: АИГ лазерное волокно пропускается через катетер в эндокард. Затем несколько импульсов проводится для того, чтобы образовать канал. Результаты клинических испытаний PMR приведены в таблице 4.⁷⁶⁻⁷⁹ В отличие от исследований TMR, некоторые из этих испытаний имели слепого контроля. В исследовании DIRECT (Прямая миокардиальная реваскуляризация при регенерации эндомиокардиальных каналов), Леон⁷⁶ рандомизировал 298 пациентов с устойчивой стенокардией на PMR или в контроль (фиктивную процедуру). В последующем наблюдательном периоде он не обнаружил значительной разницы в симптомах стенокардии или переносимости физических нагрузок. Стоун и соавт. (Stone et al)⁷⁸ обнаружили подобные результаты в исследовании 141 пациента с устойчивой стенокардией, которые были рандомизированы на PMR или в контроль (фиктивную процедуру). Единственным исследованием с контрольной группой, показавшее благоприятное воздействие, было исследование Салема и соавт. (Salem et al)⁷⁹; оно включало 82 пациента. При долгосрочном наблюдении, в группе пациентов, прошедших PMR, наблюдалось более значимое уменьшение ФК стенокардии на 2 и более по сравнению с контролем (41% vs 13%; $P=0.006$). Следовательно, основываясь на результатах этих исследований, PMR не является эффективным методом лечения хронической стенокардии. Неизвестно, почему TMR эффективна, а PMR – нет, причиной может быть эффект плацебо, присутствующий при хирургической TMR. Чрескожная миокардиальная реваскуляризация не одобрена управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения хронической рефракторной стенокардии.

Таблица 4. Итоговые результаты испытаний чрескожной миокардиальной реваскуляризации по стабильной стенокардии*

Ссылки	Количество пациентов	Процент снижения ФК стенокардии на ≥ 2			Улучшение показателя времени физической нагрузки (ок)		
		PMR	Контроль	P значение	PMR	Контроль	P значение
Леон ⁷⁶ †	298	NS	NS		NS	NS	
Оестерли и др. ⁷⁷	221	30	12	.002	+89	+13	.008
Стоун и др. ⁷⁸ †	141	NS	NS		NS	NS	
Салем и др. ⁷⁹ †	82	35	14	.04	NA	NA	

*CCS = Канадское общество по сердечно-сосудистым заболеваниям; NA = не имеется в наличии;

NS = статистически не важно; PMR = чрескожная миокардиальная реваскуляризация.

†Исследование фиктивных групп.

Адаптировано из *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:173-178, с разрешения Американского колледжа основ кардиологии.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Применение генной терапии для стимуляции образования коллатералей в результате ангиогенеза впервые была использована Иснером и соавт.⁸⁰ Концепция генной терапии концентрируется главным образом на 3 факторах: на доставке генного объекта, вектора, применяемого для упаковки генного объекта, и способе доставки их к месту действия. В настоящее время изучаются 2 основных генных фактора – это VEGF и основной фактор роста фибробластов (FGF). Эти генные объекты упаковывались в каждую плазмиду или аденовирус для доставки к требуемому органу хирургически или чрескожным способом.

Несколько клинических исследований I фазы генной терапии проводили на пациентах с устойчивой стенокардией, их результаты показали улучшение переносимости физической нагрузки, симптомов стенокардии и перфузии миокарда.⁸¹⁻⁸⁶ В 2 исследованиях была группа плацебо. Исследование AGENT (Ангиогенная генная терапия), включавшее 79 пациентов со II-III ФК стенокардии рандомизированных на прямую инъекцию аденовируса, содержащего FGF, или плацебо.⁸⁷ После 12 недель у пациентов группы активного лечения наблюдалось повышение длительности переносимых физических нагрузок в тредмилл - тесте на 30%. Хотя у 2 пациентов основной группы наблюдали временное повышение уровня энзимов, существенных побочных эффектов не наблюдали. В следующем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, AGENT-2, 52 пациента с устойчивой стенокардией были

рандомизированы на внутрикоронарную инъекцию 10^{10} аденовирусных частиц, содержащих ген-кодирующий FGF (Ad5FGF-4) или плацебо.⁸⁸ Через 8 недель инъекция Ad5FGF-4 привела у значительному уменьшению размера ишемического дефекта, определенного по однофотонной эмиссионной компьютерной томографией в пробе с аденозином 4.2% абсолютное уменьшение; $P < .001$), а у пациентов в группе плацебо улучшений не наблюдали ($P = .32$). Однако, разница между изменениями в размерах переходящего дефекта перфузии в обеих группах была незначительная (4.2% vs 1.6%; $P = .14$). Исследование VIVA (Сосудистый фактор роста эндотелия при ишемии для ангиогенеза) рандомизировало 178 пациентов с устойчивой стенокардией на группы плацебо, малой или высокой дозы VEGF.⁸⁹ Через 20 дней, у пациентов получающих высокую дозу VEGF обнаружили значимое улучшение ФК и тенденцию к улучшению продолжительности физической нагрузки и частоты возникновения стенокардии. В настоящий момент, генная терапия рассматривается как многообещающая и перспективная при рефракторной стенокардии, но она до сих пор является предметом исследований. Ограничения ее использования определяются токсичностью веткора и иммунологическими реакциями. Более масштабные рандомизированные испытания необходимы для того, что определить долгосрочную ее эффективность и безопасность. Прямая инъекция клеток – предшественник является возможным методом стимуляции ангиогенеза, и 1-я и 2-я фазы клинических испытаний в настоящий момент выполняются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устойчивая стенокардия является сложной клинической проблемой, приобретающей все большую распространенность. Современные методы лечения устойчивой стенокардии могут быть разделены на 3 группы: фармакологические, нефармакологические неинвазивные и инвазивные. Несмотря на это, ни один из данных методов не привел к снижению смертности, некоторые приводили к улучшению симптомов и качества жизни. В настоящее время L- аргинин, тестостерон, эстроген, УНКП, подкожная электрическая стимуляция нерва, стимуляция спинного мозга и трансмиокардиальная реваскуляризация являются единственными методами лечения, которые одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами. В настоящее время УНКП является самым распространенным методом лечения и единственным способом лечения, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, который был подтвержден данными контролируемых исследований. В настоящий момент выполняются исследования по применению стимуляции спинного мозга, которые, мы надеемся, приведут к положительным результатам и завершатся расширением их клинического применения. Применение трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации снижается из-за своей инвазивности, и того, что результаты могут быть следствием эффекта плацебо. Фармакологические препараты ранолазин, ивабрадин, и никорандил эффективны, но необходимо провести дополнительную 3 стадию испытаний, перед тем как они смогут получить одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами. В конце концов, генная терапия открывает определенные перспективы, но на данный момент считается экспериментальной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mannheim C, Camici P, Chester MR, 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.
2. National Center for Health Statistics. Plan and operation 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.
3. Anderson JR, Khou S, Nawarskas JJ. Ranolazine: a potential new treatment for chronic stable angina. *Heart Dis.* 2001; 3: 263-269.
4. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al, MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1375-1382.
5. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al, Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 309-316.
6. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 118: 1051-1057.

7. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107: 817-823.
8. Tardif J, INITIATIVE Study Investigators. Anti-anginal and antiischaemic effects of the If current inhibitor ivabradine versus atenolol in stable angina: a four-month, randomized, double blind, multi-centre trial. Presented at the European Society of Cardiology Congress; Vienna, Austria; August 31, 2003.
9. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil: an updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs*. 2000; 60: 955-974.
10. Ciampricotti R, Schotborgh CE, de Kam PJ, van Herwaarden RH. A comparison of nicorandil with isosorbide mononitrate in elderly patients with stable coronary heart disease: the SNAPE study. *Am Heart J*. 2000; 139: 939- 943.
11. Di Somma S, Liguori V, Petitto M, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993; 7: 119-123.
12. Meeter K, Kelder JC, Tijssen JG, et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 (suppl 3) :S59-S66.
13. Raftery EB, Lahiri A, Hughes LO, Rose EL. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. *Eur Heart J*. 1993; (suppl B) :35-39.
14. Yamazaki J, Iida M, Igarashi M, et al. Evaluation of the efficacy of nicorandil in patients with ischemic heart disease by exercise Tl-201 myocardial SPECT. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994; 32: 183-191.
15. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial [published correction appears in *Lancet*. 2002; 360: 806]. *Lancet*. 2002; 359: 1269-1275.
16. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effects of Larginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1996; 94: 130-134.
17. Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 331-333.
18. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation*. 1996; 94: 2614-2619.
19. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation*. 1995; 91: 1154-1160.
20. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000; 102: 1906-1911.
21. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol*. 1989; 256 (4, pt 1) :E536-E542.
22. Thompson LP, Pinkas G, Weiner CP. Chronic 17beta-estradiol replacement increases nitric oxide-mediated vasodilation of guinea pig coronary microcirculation. *Circulation*. 2000; 102: 445-451.
23. Sanderson JE, Haines CJ, Yeung L, et al. Anti-ischemic action of estrogen- progestogen continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with established angina pectoris: a randomized, placebocontrolled, double-blind, parallel-group trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38: 372-383.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280: 605-613.
25. 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.
26. 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.
27. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999; 43: 44-57.
28. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology*. 1996; 87: 271-275.

29. Zheng ZS, Li TM, Kambic H, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983; 29: 599-603.
30. 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.
31. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from enhanced external counterpulsation? *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1107-1109.
32. Lawson WE, Hui JC, Guo T, Burger L, Cohn PF. Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol*. 1998; 21: 841-844.
33. 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.
34. 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
35. 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.
36. 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: 1451-1458.
37. Stys T, Lawson WE, Hui JC, Lang G, Liuzzo J, Cohn PF. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology*. 2001; 52: 653-658.
38. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED, International EECP Patient Registry Investigators. The International EECP Patient Registry (IEPR) : design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol*. 2001; 24: 435-442.
39. 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.
40. Gibbons RJ, 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.
41. Mannheimer C, Carlsson CA, Ericson K, Vedin A, Wilhelmsson C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris. *Eur Heart J*. 1982; 3: 297-302.
42. Mannheimer C, Carlsson CA, Vedin A, Wilhelmsson C. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in angina pectoris. *Pain*. 1986; 26: 291-300.
43. Sanderson JE, Tomlinson B, Lau MS, et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes. *Clin Auton Res*. 1995; 5: 81-84.
44. Sanderson JE. Electrical neurostimulators for pain relief in angina. *Br Heart J*. 1990; 63: 141-143.
45. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation*. 1985; 71: 308-316.
46. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K, Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *Br Heart J*. 1988; 59: 56-61.
47. Eliasson T, Jern S, Augustinsson LE, Mannheimer C. Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 1994; 5: 845-850.
48. de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease: a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J*. 1994; 71: 413-418.
49. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ*. 1993; 307: 477-480.
50. Hautvast RW, Brouwer J, DeJongste MJ, Lie KI. Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris—a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Clin Cardiol*. 1998; 21: 33-38.
51. Andersen C, Hole P, Oxhøj H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J*. 1994; 71: 419- 421.

52. Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 462- 467.
53. Norrsell H, Eliasson T, Mannheimer C, et al. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1890-1896.
54. Emanuelsson H, Mannheimer C, Waagstein F, Wilhelmsson C. Catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. *Am Heart J.* 1987; 114: 1360- 1366.
55. de Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI, Working Group on Neurocardiology. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 1592-1597.
56. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J.* 1998; 136: 1114-1120.
57. Theunissen IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, et al, Working Group on Neurocardiology. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. *Heart.* 1999; 82: 82-88.
58. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation.* 1998; 97: 1157-1163.
59. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, et al. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 951-955.
60. Goldman A, Greenstone SM, Preuss FS, Strauss SH, Chang ES. Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricular. *J Thorac Surg.* 1956; 31: 364-374.
61. Okada M, Ikuta H, Shimizu K, Horii H, Nakamura K. Alternatives method of myocardial revascularization by laser: experimental and clinical study. *Kobe J Med Sci.* 1986; 32: 151-161.
62. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1029-1036.
63. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1021-1028.
64. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 1999; 353: 1714]. *Lancet.* 1999; 353: 519-524.
65. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, et al, ATLANTIC Investigators. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. *Lancet.* 1999; 354: 885-890.
66. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, et al. Transmyocardial revascularization with CO₂ laser in patients with refractory angina pectoris: clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1170-1177.
67. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67: 1596-1601.
68. Peterson ED, Kaul P, Kaczmarek RG, et al, Society of Thoracic Surgeons. From controlled trials to clinical practice: monitoring transmyocardial revascularization use and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1611-1616.
69. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J.* 1994; 21: 220-224.
70. Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1532-1534.
71. Krabatsch T, Schaper F, Leder C, Tulsner J, Thalmann U, Hetzer R. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg.* 1996; 11: 326-331.
72. Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U. Transmyocardial laser revascularization: histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation.* 1997; 95: 371-375.
73. Sigel JE, Abramovich CM, Lytle BW, Ratliff NB. Transmyocardial laser revascularization: three sequential autopsy cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 1381-1385.
74. Hardy RI, Bove KE, James FW, Kaplan S, Goldman L. A histologic study of laser-induced transmyocardial channels. *Lasers Surg Med.* 1987; 6: 563-573.
75. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114: 883-889.

76. Leon M. Direct Myocardial Revascularization In Regeneration of Endomyocardial Channels Trial (DIRECT) . Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2000 meeting; Washington, DC; October 19, 2000.
77. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 1705-1710.
78. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1581-1587.
79. Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, Brekke M, Vollset SE, Nordrehaug JE. Usefulness and safety of percutaneous myocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1086-1091.
80. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet*. 1996; 348: 370-374.
81. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*. 1998; 98: 2800-2804.
82. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation*. 1999; 100: 468-474.
83. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1999; 100: 1865-1871.
84. Udelson JE, Dilsizian V, Laham RJ, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 1605-1610.
85. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF (165) gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2000; 102: 965- 974.
86. Fortuin FD, Vale P, Losordo DW, et al. One-year follow-up of direct myocardial gene transfer of vascular endothelial growth factor-2 using naked plasmid deoxyribonucleic acid by way of thoracotomy in no-option patients. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 436-439.
87. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2002; 105: 1291-1297.
88. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al, Angiogene GENE Therapy (AGENT-2) Study Group. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1339-1347.
89. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al, VIVA Investigators. The VIVA Trial: vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation*. 2003; 107: 1359-1365.

Результаты двухлетнего наблюдения после усиленной наружной контрпульсации при стабильной стенокардии (из Международного реестра пациентов УНКП [IEPR])

Andrew D. Michaels, MD, Georgiann Linnemeier, MD, Ozlem Soran, MD, Sheryl F. Kelsey, PhD, and Elizabeth D. Kennard, PhD

Мы оценили долгосрочные результаты усиленной наружной контрпульсации в отношении уменьшения стенокардии и улучшения качества жизни большой группы пациентов с хронической стенокардией. У 73% больных наблюдали снижение ФК стенокардии более чем на 1 к концу лечения, и у 50% больных отметили улучшение качества жизни после усиленной наружной контрпульсации; эти результаты сохранялись в течении 2 лет наблюдения.

©2004 by Excerpta Medica, Inc. (*Am J Cardiol* 2004;93:461-464)

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) в 1995 г. для лечения пациентов с ИБС. УНКП – это неинвазивная технология контрпульсации, которая, как показал опыт, уменьшает стенокардию и увеличивает время до наступления ишемии миокарда при физических нагрузках у пациентов с симптомами стабильной стенокардии.¹ Кроме облегчения ишемии миокарда, УНКП способствует улучшению качества жизни.^{2,3} Данная технология использует последовательное надувание 3 пар пневматических манжет, наложенных вокруг нижних конечностей. Манжеты надуваются последовательно в начале диастолы, вызывая аортальную контрпульсацию, диастолическое усиление и повышенный венозный возврат. В начале систолы, внешнее давление манжет стравливается, что вызывает уменьшение систолического давления. Стандартный курс УНКП включает 1 или 2-часовые процедуры в день, в общей сложности всего 35 часов. Настоящее сообщение оценивает долгосрочные результаты УНКП у пациентов со стенокардией при 2 –летнем наблюдении.

•••

Международный реестр пациентов УНКП последовательно регистрирует пациентов, прошедших курс УНКП при хронической стенокардии. МРП УНКП был открыт в январе 1998 г., в нем зарегистрировано 5000 пациентов из более чем 100 центров США и других стран. Так как целью создания реестра является попытка собрать как можно больше данных о пациентах, единственным критерием для внесения в него информации было согласие пациента и прохождение > 1 ч УНКП.

Методология работы реестра описана ранее.⁴ Все пациенты подписывали письменное согласие до того, как быть включенными в регистр. Вкратце, методы реестра включают в себя сбор демографических данных, данных из историй болезни, коронарный статус и оценку качества жизни до лечения УНКП. После 35 ч стандартного лечения УНКП (Vasomedical, Westbury, New York), собираются данные о ФК стенокардии, о применении антиангинальных препаратов и неблагоприятных клинических эпизодах. У каждого пациента оценено качество жизни с использованием 5-бальной шкалы для определения состояния здоровья, качества жизни и удовлетворенности качеством жизни. Через 6 месяцев после последней процедуры УНКП, и каждый год после этого в течение 3 лет, пациентов интервьюировали по телефону и фиксировали информацию о тяжести стенокардии, качестве жизни и коронарных событиях. Мы анализировали исходные данные, данные, полученные сразу после УНКП, и через 2 г. у 1097 пациентов, начавших курс УНКП до января 2001 г. из 24 центров, предоставивших >85% результатов последующих наблюдений.

Результаты статистического анализа данных представлены как проценты качественных показателей или в виде средней величины \pm SD в случае непрерывных переменных. Частоту коронарных событий оценивали методом Каплана Майера. Для оценки динамики изменения в применении лекарств применяли критерий Кохрана-Армитажа (Cochran Armitage). Критерии $p < 0.05$ считались достоверным.

В этом исследовании изучено 1097 пациентов (средний возраст 65.8 ± 10.9 лет; диапазон от 33 до 101), прошедших курс УНКП при стабильной стенокардии и занесенных в МРП УНКП. 95% принадлежали европейской расе, 74% - к мужскому полу табл. 1. Факторы риска ИБС встречались

часто и включали АГ(68%), гиперлипидемию (79%), сахарный диабет (43%), сосудистые заболевания (28%) и курение в прошлом или в настоящее время (73%).

Таблица 1 Исходные клинико-демографические данные (n =1097)

Возраст (лет), M± SD	65.8 ± 10.9
Мужчины	74.0%
Систолическая гипертензия	68.4%
Гиперлипидемия	78.5%
Сахарный диабет	42.9%
Несердечное сосудистое заболевание	27.8%
Бывшие курильщики	66.0%
Курильщики в настоящий момент	7.2%

Пациенты длительное время страдали ИБС, в течение 10.7 ± 8.1 лет до УНКП табл. 2. Отмечена высокая частота перенесенного ИМ (68%), многососудистое поражение коронарного русла (78%), сердечная недостаточность (32%) и анамнез реваскуляризации путем чрескожного коронарного вмешательства (PCI; 64%) или аорто-коронарного шунтирования (CABG; 70%). В 86 % случаев пациенты не рассматривались как кандидаты на дальнейшую реваскуляризацию. У большинства пациентов был III - IV ФК стенокардии рис. 1 и табл. 2. Качество жизни до УНКП было низким рис. 2. Только 36% пациентов оценили свое здоровье как хорошее или отличное (1 - 3 по 5-бальной шкале).

Таблица 2 Исходные факторы риска и состояние реваскуляризации (n = 1097)

Длительность ИБС (лет)	10.7 ± 8.1
Перенесенный ИМ	67.9%
Многососудистое поражение коронарных артерий	78.1 %
Сердечная недостаточность	32.4%
Фракция выброса левого желудочка	$46.2\% \pm 14.1$
Чрескожное коронарное вмешательство или АКШ	87.5%
Приступы стенокардии/неделю	10.7 ± 13.2
ФК стенокардии	
I	2.0%
II	11.0%
III	61.3%
IV	25.6%

Значения представлены как $M \pm SD$ или проценты.

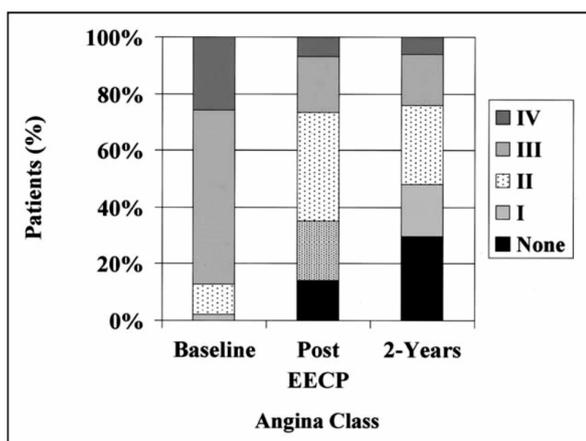


Рисунок 1. ФК стенокардии исходно (Baseline), непосредственно после УНКП (Post), через 2 года (2-Years)

Из 1097 пациентов, начавших курс УНКП, 82% завершили 35-часовой курс терапии, а 10% и 8% прекратили лечение из-за клинических событий или по собственному желанию, соответственно. Причины, которыми объяснялся отказ от продолжения лечения, включали в себя проблемы с транспортировкой, расписанием или неспособностью переносить процедуры.

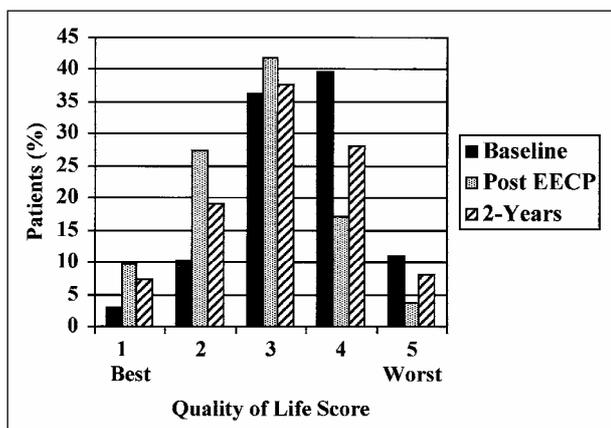


Рисунок 2. Оценка качества жизни исходно, непосредственно после УНКП и через 2 года.

В целом по группе курс лечения составил 32.9 ± 10.0 ч УНКП. Частота неблагоприятных побочных эффектов была низкой табл. 3. Наблюдали значимое и выраженное уменьшение ФК стенокардии сразу после 35-часового курса лечения ($p < 0.001$; рис. 1 и табл. 3). Из всей группы, у 73% пациентов снизился ФК стенокардии более чем на 1, у 26% не было изменений в динамике стенокардии, а у 1% ее тяжесть увеличилась. Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 7.8 ± 12.3 ($p < 0.001$).

Таблица 3. Клинические результаты после УНКП (n = 1097)

Клинические события	Во время УНКП	В течение 2 лет
Смерть	0.3%	8.5%
Инфаркт миокарда	0.9%	8.9%
Нестабильная стенокардия	3.4%	21.8%
Обострение сердечной недостаточности	2.4%	11.7%
Госпитализация в отделение кардиологии	NA	39.3%
Госпитализация, не связанная с кардиологией	NA	40.9%
Чрескожное коронарное вмешательство	0.9%	11.0%
Коронарное шунтирование	0.2%	5.2%
Повторный курс УНКП		16.1%
Выживаемость	92.8%*	40.8%†
ФК стенокардии	Сразу после УНКП	Через 2 года
0	14.0%	29.7%
1	21.3%	18.4%
II	38.1%	27.8%
III	20.1%	17.9%
IV	6.7%	6.2%
ФК стенокардии < чем до УНКП	73.0%	74.9%
Приступы стенокардии/нед (\pm SD)	2.8 ± 6.6	6.1 ± 10.4
Качество жизни	Сразу после УНКП	Через 2 года
Улучшение здоровья	54.5%	50.3%
Улучшение качества жизни	53.2%	46.8%
Улучшение удовлетворенностью	57.8%	51.1%
*Выживаемость после УНКП определяли как отсутствие случаев смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, обострения сердечной недостаточности и коронарной реваскуляризации.		
† Выживаемость в течение 2 лет определяли как отсутствие случаев смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, обострения сердечной недостаточности и коронарной реваскуляризации, госпитализации в отделение кардиологии и повторного курса УНКП.		

Непосредственно после УНКП 79% пациентов оценили качество жизни определенное как хорошее или отличное, 74% пациентов отметили удовлетворенность качеством жизни как хорошую и отличную, и 70% пациентов оценили общее состояние здоровья как хорошее и отличное ($p < 0.05$ для всех 3 параметров).

Улучшилось состояние здоровья у 55% пациентов, качество жизни у 53% пациентов, удовлетворенность качеством жизни у 58% пациентов (все изменения были статистически значимы, $p < 0.001$) табл. 3.

Накопленные за 2 года клинические результаты исследуемой группы показали, что 9% пациентов умерли, у 22% была нестабильная стенокардия, у 9% был инфаркт миокарда, у 12% было обострение сердечной недостаточности, 41% был госпитализирован в кардиологическое отделение и 15% подверглись реваскуляризации путем PCI или CABG табл. 3. У выживших пациентов по сравнению с исходным уровнем наблюдали стойкое уменьшение ФК стенокардии ($p < 0.001$), рис. 1 и табл. 3. Через 2 года, 64% пациентов оценили качество жизни как хорошее и отличное, 55% пациентов оценили состояние здоровья как хорошее и отличное и 61% пациентов оценили удовлетворенность качеством жизни как хорошую и отличную ($p < 0.05$) для всех 3 параметров по сравнению с исходом. Наблюдали улучшение состояния здоровья у 50% пациентов, качества жизни у 47% пациентов и удовлетворенности качеством жизни у 51% пациентов табл. 3.

Данные о приеме бета-блокаторов, блокаторах кальциевых каналов, ингибиторах АПФ, блокаторах АТ рецепторов и гиполипидемических препаратов были сходными как исходно, так и непосредственно после УНКП, и в течение последующих двух лет наблюдения табл. 4.

Таблица 4. Применение лекарств (n = 1097)

	Исходно	После УНКП	Через 2 года
Бета – адреноблокаторы	71.1%	71.1%	70.5%
Блокаторы кальциевых каналов	48.4%	47.0%	46.4%
Нитраты (продолгованные)	82.0%	79.8%	79.5%
Нитраты (по требованию)*	72.9%	36.1%	47.9%
Ингибиторы АПФ	37.8%	37.7%	37.8%
Блокаторы АТ рецепторов	8.9%	9.2%	7.3%
Гиполипидемические препараты	70.2%	70.7%	69.2%
Аспирин†	75.1%	76.3%	72.1%

* $p < 0.001$; † $p < 0.01$, тестирование исходный уровень vs. 2 года.

Прием нитроглицерина сократился с 10.3 ± 13.5 раз/неделю исходно до 5.8 ± 7.9 после УНКП и 8.1 ± 13.0 через 2 года ($p < 0.01$). Наблюдали значимое уменьшение частоты приема аспирина и антитромбоцитарных средств через 2 года ($p < 0.01$).

•••

Эти результаты представляют собой самый большой отчет о долгосрочном наблюдении пациентов, прошедших УНКП. Это пациенты с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, высокой частотой факторов риска, плохим качеством жизни и тяжелой стенокардией, устойчивой к медикаментозной терапии или традиционной реваскуляризации. Многие из них не могли быть кандидатами для реваскуляризирующих процедур.

У большинства пациентов после УНКП улучшился ФК стенокардии и качество жизни, и это улучшение сохранилось через 2 года. Пациенты отмечали значительное снижение приступов стенокардии и применения нитроглицерина. Продолжительный эффект воздействия УНКП, сохраняющийся в течение 2 лет, как видно по данным реестра, совпадает с докладами о предыдущих клинических исследованиях,^{1,2} и наблюдательных исследованиях.^{3,4}

Механизм, связывающий выраженное благоприятное воздействие УНКП на сердечно-сосудистую систему и продолжительное клиническое улучшение стенокардии, продолжает активно исследоваться. Последние данные подтверждают гипотезу о том, что улучшение эндотелиальной функции является важным механизмом, с помощью которого УНКП оказывает воздействие.⁶ Увеличение напряжения сдвига может повышать экспрессию протеина eNOS, приводя к пролонгированному улучшению эндотелиальной функции.^{7,8} Кроме того, УНКП может (1) увеличить коронарную перфузию открывая ранее сформированные коллатеральные каналы, (2) вызвать ангиогенез и артериогенез и (3) обеспечить стимулы, сходные со стимулами при физических нагрузках, приводя к периферическому «эффекту тренировки».⁶

Важным вопросом остается продолжительность сохранения этих результатов. В другом нерандомизированном одноцентровом исследовании, показан пролонгированный 3-летний эффект, определенный по данным нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием.⁹ В другом одноцентровом нерандомизированном исследовании, показаны сопоставимые результаты по заболеваемости и смертности в течение 5 лет в сравнении с АВГ.¹⁰

Основным ограничением данного анализа является отсутствие контрольной группы, для исключения влияний на полученные результаты различных дополнительных факторов (медицинское лечение, изменения в стиле жизни, коронарная реваскуляризация) или эффект плацебо, который можно ожидать в группе, особенно, симптоматичных пациентов, которые с энтузиазмом принима-

ют появление новых способов видов лечения. В одном исследовании сравнивали клинко-демографические данные и клинические исходы пациентов, занесенных в МРП УНКП с показателями пациентов, прошедших PCI по выбору и занесенных в Национальный динамический реестр Института сердца, легких и крови.¹¹ Однако, существуют значительные проблемы в определении сопоставимости групп для сравнения и интерпретации результатов из разных реестров. Это наблюдательное исследование из реестра не может прямо оценить, распространяются ли анти-ишемические результаты, наблюдаемые в многоцентровом исследовании¹ на широкую популяцию пациентов, прошедших курс лечения УНКП. К информации о стенокардии, основанной на самоощущениях пациента и переданной по телефону или почте, можно относиться предвзято, хотя координаторы реестра были подготовлены для этой работы. Отклонения в селекции и выживаемости могут быть объяснены тем, что не все пациенты были доступны для опроса, но чтобы минимизировать это явление, мы анализировали данные только тех учреждений, где обратная связь была >85%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, 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: 1833–1840.
2. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. 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: 25–32.
3. Springer S, Fife A, Lawson W, Hui JC, Jandorf L, Cohn PF, Fricchione G. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient: a second study. *Psychosomatics* 2001; 42: 124–132.
4. 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: 435–442.
5. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation (EECP) . *Circulation* 2002; 106: 1237–1242.
6. Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, Barsness GW. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1918–1925.
7. 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.
8. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1652–1660.
9. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Diggs P, Burger L, Cohn CD, Soroff HS, Cohn PF. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 840–841.
10. 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.
11. Holubkov R, Kennard ED, Foris JM, Kelsey SF, Soran O, Williams DO, Holmes DR Jr. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1182–1186.

Влияние усиленной наружной контрпульсации на качество жизни в течение 12 месяцев после проведения лечения: субисследование многоцентрового исследования усиленной внешней контрпульсации (MUST-ЕЕСР)

Rohit R. Arora, Tony M. Chou, Diwakar Jain, Bruce Fleishman, Lawrence Crawford, Thomas McKiernan, Richard Nesto, Carol Estwing Ferrans, Susan Keller

Аннотация

Исходные данные: Многоцентровое исследование усиленной наружной контрпульсации (MUST - ЕЕСР) - первое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование усиленной наружной контрпульсации (УНКП) при стабильной стенокардии. Ранее мы сообщали, что УНКП увеличивает время до появления ишемии миокарда при физической нагрузке и уменьшает частоту приступов стенокардии. Сейчас мы описываем влияние УНКП на пациентов в сравнении с группой контроля, с позиций самочувствия, функционирования организма и других параметров качества жизни (HQOL) исходно, сразу после лечения, и через 12 месяцев после завершения лечения.

Цель: Определить влияет ли 35-часовой курс УНКП на HQOL у больных с ИБС, в течение 12 месяцев после завершения лечения.

Методы: Семьдесят один больной из 139, включенных в исследование MUST-ЕЕСР, предложено заполнить анкеты, до и после лечения, а также через 12 месяцев после него. Для определения качества жизни использовали опросник качества жизни III версии – HQOL, состоящий из 36-пунктов.

Результаты: Исходно в обеих группах наблюдали одинаковое качество жизни по данным HQOL. После завершения лечения и в последующий 12-месячный период, пациенты, у которых была активная контрпульсация (СР), сообщили о более значимом улучшении своего состояния, в отличие от больных с неактивной СР по всем девяти шкалам жизнедеятельности, включая способность выполнять ежедневные нагрузки, способность принимать участие в социальной деятельности вместе с членами семьи и друзьями, способность работать, ощущению физической боли, уверенности в своем здоровье, тревоги, наличия депрессивного состояния, качества жизни, рассматриваемых с позиций влияния стенокардии на здоровье и функционирование организма. Несмотря на небольшие объемы выборки, пациенты с активной СР через 12 месяцев после лечения демонстрировали значимо большее уменьшение болевых ощущений, лучшее социальную адаптацию, качество жизни, которые характерны для пациентов с кардиальной патологией, по сравнению с пациентами с неактивной СР.

Заключение: Значимое улучшение качества жизни выявлено через 12 месяцев после окончания курса УНКП. Улучшения в данном контролируемом исследовании сопоставимы с ранее представленными результатами, которые были сообщены в ряде исследований и реестров пациентов. Необходимо выполнение больших исследований. (J Investig Med 2002, 50:25-32)
Ключевые слова: стенокардия, качество жизни, усиленная наружная контрпульсация.

Введение

Инвалидизирующее влияние стенокардии на способность пациентов работать, поддерживать регулярные социальные взаимодействия, и участие в ежедневной деятельности, подробно описано. Более широкое влияние на здоровье и заболевание оказывает так называемое качество жизни (HQOL). Определение качества жизни с достоверными, имеющими силу (валидными) опросниками

(HQOL) широко используются для оценки состояния больных при других заболеваниях, но совсем недавно, опубликованы результаты нескольких контролируемых исследований, в которых были количественно оценены изменения HQOL, связанные с вмешательством при стенокардии.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является неинвазивным методом лечения, в котором три комплекта манжет обворачивают вокруг нижних конечностей. В целях повышения диастолического АД и снижения систолического АД манжеты наполняются воздухом в начале диастолы, и затем воздух стравливается в конце диастолы. Курс лечения обычно включает 35 часов УНКП, по одному часу ежедневно.

Эффективность применения УНКП при стенокардии установлена в многоцентровом рандомизированном, двойном слепом 2-летнем исследовании усиленной наружной контрпульсации (MUST-ЕЕСР). MUST-ЕЕСР показало, что УНКП (активная СР) значительно увеличивала время до вызванной нагрузкой депрессии сегмента ST и уменьшения частоты стенокардии, в сравнении с ложной (имитационной) контрпульсацией (неактивная СР), которая подтверждает данные ранее выполненных исследований. В то время как MUST-ЕЕСР оценило влияние лечения после окончания 35-часового курса, долговременные эффекты не изучены. В этом исследовании мы проверили гипотезу о том, что в сравнении с пациентами, имитационной группы, у больных основной группы будет выявлено большее улучшение качества жизни, определенное по HQOL, в конце и через год после лечения.

Методы

Цели

Дизайн исследования MUST-ЕЕСР, включающее имитационное лечение и слепой метод рандомизации, описан в различных источниках. Стандартные клинические параметры оценки эффективности были использованы для установления каких-либо различий между УНКП и имитационного лечения. Субисследование для определения HQOL, как во время лечения, так и в течение 12 месяцев после него, было проведено параллельно с клиническим исследованием.

Субъекты

В исследование MUST-ЕЕСР рандомизировано 139 пациентов, с мая 1995 г. по май 1997 г., но два пациента выбыли из исследования еще до начала лечения. У всех 137 пациентов был проведен, по крайней мере, один сеанс лечения УНКП. Из них, в пяти случаях уникальные идентификаторы пациентов, которые бы позволили полученную информацию использовать в субисследовании по HQOL, были недостаточно разборчивы, поэтому данные 132 из 137 пациентов могли быть проанализированы в этом субисследовании. Семьдесят один пациент (54%) ответил на все вопросы для определения первичных параметров HQOL исходно, при завершении лечения (ЕОТ) и через 1 год после УНКП. О 71 пациенте с полными данными, мы будем говорить как о «пациентах, поддающихся оценке».

Для того чтобы соответствовать критериям включения в исследование пациенты должны были (1) быть в возрасте от 21 до 81 года, (2) иметь симптомы стенокардии I, II, III ФК стенокардии, (3) документы, подтверждающие наличие у них ИБС, и (4) иметь положительный результат на ишемию миокарда на тредмилл-тесте. Пациенты исключались из исследования, если у них были медицинские состояния, которые служили противопоказанием для проведения УНКП или же могли повлиять на измерения во время тестов, или если они принимали участие в других исследованиях.

Пациентов, просили заполнить анкеты опросника HQOL во время прохождения курса лечения. Последующий период включал 12 месяцев. Советы экспертов в каждом исследовательском центре одобрили протокол исследования MUST-ЕЕСР, содержащий протокол исследования HQOL. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации. Все пациенты дали письменное согласие, основанное на получении информации, для проведения исследований.

Процедура

Перед рандомизацией, был проанализирован анамнез заболевания, выполнен медицинский осмотр. Исходно, в конце курса лечения выполнена проба на тредмилле, получены сведения по частоте приступов стенокардии, использования нитроглицерина (NTG), и по HQOL. Через 1 год после

лечения собраны сведения по HQOL. Методология нагрузочной пробы, определения частоты приступов стенокардии, применения NTG, и побочных эффектов опубликована во многих источниках.

Все назначения (кроме NTG по требованию) оставляли без изменений до завершения курса терапии. С момента рандомизации, пациентам назначен 35-часовой курс лечения либо активной СР, либо неактивной СР, по 1 часу, один или два раза в день. Завершение определено по прошествии 34 ч или более сеансов лечения.

Пациенты заполнили анкеты до начала первого сеанса УНКП. Сразу после окончания курса, пациенты заполнили анкеты на месте проведения лечения. Координаторы исследования в каждом центре раздавали и собирали все анкеты. Пациенты заполнили все анкеты без какой-либо посторонней помощи со стороны координатора или УНКП технолога. Некоторым пациентам, у которых возникли трудности с пониманием анкет написанных, на английском и испанском языках, были предоставлены переводчики. Каждая анкета должна была быть заполнена полностью, что тщательно проверялось координаторами, которые в свою очередь, не должны были обсуждать ответы с больными. По окончании лечения пациенты также получили анкеты, которые они должны были заполнить и отправить их по почте в исследовательский центр. Эти анкеты должны были быть отправлены через 12 месяцев после окончания лечения, получение результатов исследования было возможно только через 12 месяцев после того, как последний пациент закончил лечение. Несмотря на ответственную работу, которые провели координаторы, связываясь с пациентами на протяжении этих 12 месяцев, гораздо меньшее количество пациентов желали заполнить и вернуть анкеты, как было оговорено ранее. Только 54% пациентов вернули анкеты, такой результат наблюдали и в других исследованиях пациентов со стенокардией.

Параметры HQOL

Мы придерживались рекомендаций для оценки данных HQOL, который требуют включения общих измерений (применимых по условиям и образцам) и специфических условий (относящихся к особым состояниям здоровья) HQOL. Общее измерение позволяет проводить сравнение HQOL, затрудняемое различными обстоятельствами и лечением, а специфические измерения могут обладать большей номинальной обоснованностью для пациентов и быть более чувствительны в оценке влияния лечения. Согласно этому мы выбрали опросник качества жизни форма SF-36, в качестве нашего общего инструмента и кардиологического варианта опросника качества жизни QLI, как специфический инструмент.

Форма SF-36 широко используется, в качестве краткого и всестороннего определения состояния общего здоровья. Как предполагает это название, форма SF-36 состоит из 36 пунктов, которые включают восемь шкал, которые измеряют физические функции, нетрудоспособность вследствие физических проблем со здоровьем, физические боли, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальную адаптацию, нетрудоспособность вследствие эмоциональных проблем, психическое здоровье. Достоверность и валидность формы SF-36 среди всех обследованных пациентов и их состояние здоровья отражены в письменном виде и подтверждены документально. Существуют общие нормы, полученные при тестировании популяции, для обработки данных по шкалам как анкет, заполняемых опрашиваемыми лицами, так и при получении сведений по телефону.

QLI основан на удовлетворении респондента теми сторонами жизни, которые для нее/него важны. Анкета, заполняемая опрашиваемыми лицами, включает две части: (1) измеряет удовлетворение различными аспектами жизни, так как на них оказывает сильное воздействие здоровье респондента; (2) измеряет, насколько важны эти аспекты жизни лично для респондента. Баллы подсчитываются с помощью взвешивания положительных (удовлетворительных) ответов, согласно значимости этих ответов, так чтобы они отражали степень удовлетворения теми аспектами жизни, которые наиболее важны для субъекта. Достоверность и валидность QLI у кардиологических больных хорошо известны.

Статистический анализ

Из 71 обследованного пациента, 36 были в группе активной-СР и 35 были в СР-неактивной. Из 61 исключенного из анализа пациента, 31 был в СР-активной группе и 30 в СР-неактивной. Мы оценили статус больных в зависимости от разного вида лечения и обнаружили, что группы сопоставимы ($P=0.99$).

Небольшое количество пациентов не прошли полный 35-часовой курс лечения, но ни один из пациентов не получил менее 5 часов УНКП. Там где были доступны полные сведения о пациен-

тах исходно, и в следующие 12 месяцев, но не сразу после окончания лечения, последний сет полных данных, полученных перед завершением сеансов, был использован в анализе.

Основываясь на релевантности стенокардии и характеристиках пациентов, мы заранее установили четыре класса групп по девять шкал HQOL в качестве наших первичных параметров. Пациенты, у которых были полные сведения для каждой из этих четырех групп шкал на каждой из трех точек, составляли когорту исследования. Влияние стенокардии на жизнь пациентов заключается во влиянии на физическое функционирование и роль в жизни, телесная боль или попытки избежать этого влияния.

Следовательно, мы выбрали шкалы SF-36 по физическому функционированию, телесной боли, и социальному функционированию, и сердечную версию шкалы QLI здоровья и функционирования в качестве первичных параметров. Как и общее здоровье, так и качество жизни, на которое оказывает влияние стенокардия, были включены в список первичных параметров. Мы также провели сопоставление влияния лечения на других шкалах SF-36 и использовали все данные, подходящие для этого. Однако данные для этих параметров нельзя четко сравнивать друг с другом, потому что размеры образцов немного отличались по всем шкалам.

Две группы параметров HQOL, определенных как изменение от исходного уровня до уровня при завершении лечения (анализ уровня) и как изменение от исходных значений до изменений в течение последующего 1 года, были применены, и их шкалы были рассчитаны согласно стандартным алгоритмам подсчета. Расчеты изменений были определены как исходные показания, вычтенные либо из показаний на момент завершения лечения, или из показаний, полученных через год после лечения. Из-за того, что каждая шкала обладает различной ожидаемой вариабельностью у клинически стабильных пациентов, величина изменения необработанных данных не может сравниваться по всем шкалам. Изменения по шкалам для проведения сравнения перерабатываются путем выражения величин наблюдаемых изменений на основе ожидаемой вариабельности у стабильных пациентов. Таким образом, для того, чтобы способствовать получению правильного толкования сравнений, показания изменений HQOL были переведены в стандартные единицы отклонения (величина изменения делится на стандартное отклонение у пациентов по шкале).

Показания из многопунктовых шкал HQOL рассматриваются как непрерывные переменные при статистическом анализе. Мы проводили статистические тесты для определения достоверности наблюдаемых различий HQOL. Парный t тест использовали чтобы определить достоверность наблюдаемого улучшения или снижение HQOL изменение считалось значимым, при $p \leq 0.05$. Для проверки влияния лечения на HQOL, был проведен ковариационный анализ, в котором изменения были регрессированы к принадлежности к группе, подвергающейся лечению и к исходным показаниям, используя общие линейные модели, а значимость независимого эффекта лечения была определена на обычном уровне ($P \leq 0.05$). Индивидуальные различия между пациентами были сглажены путем рандомизации лечения, вычитанием исходных показаний, и путем использования исходных измерений в качестве ковариации (covariate) в моделях. В дополнение к этому, мы оценили различия в HQOL между группой, проходящей лечение, и контролируемой группой на начальном уровне.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики образцов

Характеристики пациентов в когорте HQOL (71 пациент) не отличались от характеристики группы в целом. В обоих случаях группа неактивной-СР и группа активной-СР отличались, тем, что у больных последней группы стаж стенокардии был более продолжительным. Кроме того, у большего числа пациентов в активной-СР был перенесенный ИМ в анамнезе, и у них чаще был III ФК стенокардии. Во всех других отношениях, включая исходные параметры HQOL группы были сопоставимы табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

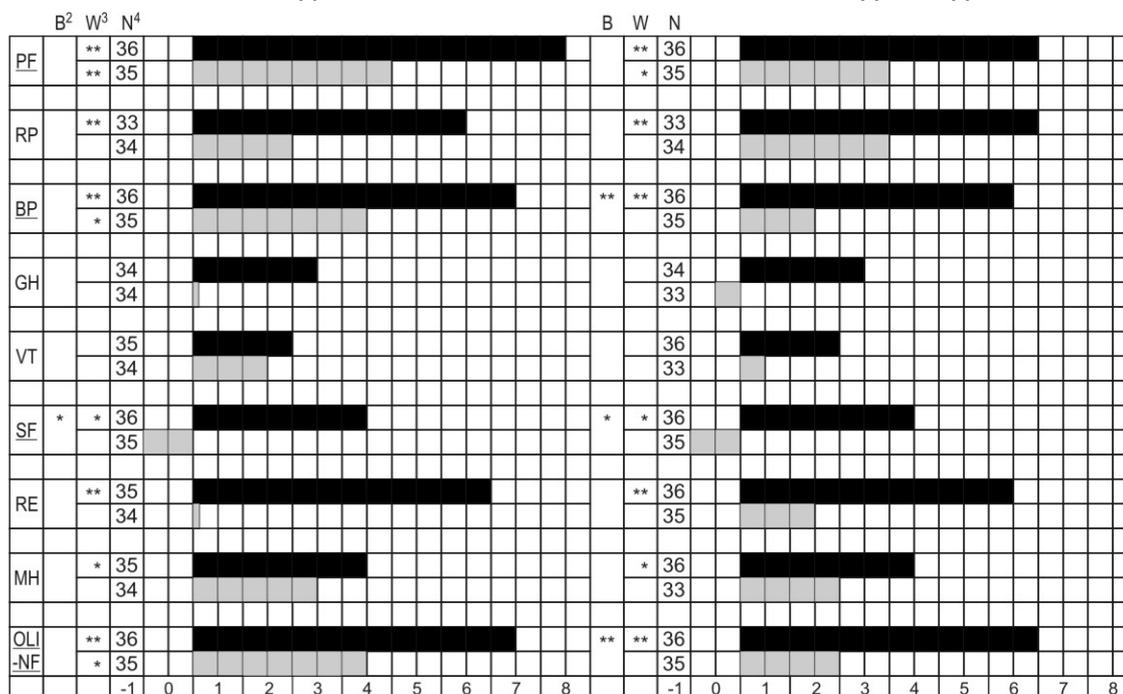
	Неактивная-СР	Активная -СР	P
N	35	36	
Возраст, годы, M ± SD	62.7±9.2	65.3±8.1	>0.1
Мужчины, % в исследовании	33; 94.3%	31; 88.9%	>0.4
Раса, % в исследовании			>0.6
Белые	33; 94.3%	31; 88.9%	
Черные	1; 2.9%	2; 5.6%	
Азиаты	1; 2.9%	2; 5.6%	

Кардиологический анамнез			
ФК стенокардии			0,04
I	10; 28.6%	14; 38.9%	
II	14; 40.0%	20; 55.6%	
III	11; 31.4%	2; 5.6%	
Стаж стенокардии, лет (M±SD)	4.48±4.01	9.48±8.46	0.002
Предыдущие MI	10; 28.6%	19; 52.8%	<0.05
АКШР	17; 48.6%	14; 38.9%	>0.4
Чрескожная транслюминальная коронарная Ангиопластика	15; 42.9%	11; 30.6%	>0.3
Резидуальное поражение коронарных сосудов			>0.3
0	4; 11.4%	1; 2.8%	
1	13; 37.1%	12; 33.3%	
2	7; 20.0%	13; 36.1%	
3	7; 20.0%	7; 19.4%	
Нет данных	4; 11.4%	3; 8.3%	
Кардиологические препараты			
Нитраты	29; 82.9%	26; 72.2%	>0.3
ASA	31; 88.6%	31; 86.1%	1
CCB	17; 48.6%	23; 63.9%	>0.2
BB	29; 82.9%	23; 63.9%	0.11
Липидснижающие препараты	19; 54.3%	22; 61.1%	>0.6

Подобно этому, группа пациентов с не доступными данными, была схожа с пациентами в целом. Для того чтобы определить возможные различия, мы сравнили исходные данные тредмилл-теста и после лечения для группы пациентов в субисследовании HQOL с группой пациентов, у которых отсутствовали анкеты. Во многих аспектах различий не наблюдалось, но в группе больных с отсутствием поддающихся оценке данных HQOL отмечена тенденция к более молодому возрасту пациентов (54 против 65), у них был чаще в анамнезе ИМ (38% по сравнению с 29%), у них была большая степень нетрудоспособности из-за стенокардии (у 82% был II/III ФК стенокардии против 66% в оцениваемой группе). Хотя было сообщено, что измерения HQOL не зависели от тяжести заболевания, результаты могли бы быть другими, если бы все пациенты заполнили анкеты.

Степень изменения качества жизни и здоровья, по опроснику SF36 и механизмов QLI-HF

Величина улучшения или спада, выраженная в единицах стандартного отклонения.
от начального этапа до ЕОТ от начального этапа до 1 года после ЕОТ



¹Наблюдаемое изменение в шкале показателей делится на стандартное отклонение по данным популяции США, скорее, чем стандартное отклонение данных исследования. Это позволяет выразить

изменение по отношению к ожидаемой вариабельности показаний и стандартизирует сопоставления между шкалами и в пределах одной шкалы в различных временных промежутках.

²Уровень значимости связан со степенью регрессии для группы лечения, обозначая, была ли принадлежность к группе значимо связана с наблюдаемой динамикой в показаниях шкалы после корректировки на исходный уровень HQOL.

³Уровень значимости по t-тесту, такой, что изменение так велико, что мало вероятности того, что это произошло случайно. Все данные, использованные для анализа, были взяты из образца исследования.

⁴Образец для четырех первичных HQOL параметров (PF, BP, SF, HF) поддерживался на постоянном уровне по всем параметрам и на протяжении всего отрезка времени. Размеры образцов для других параметров HQOL использовали все доступные данные. Поэтому можно точно сравнить только данные для первичных параметров HQOL. На графике первичные параметры выделены жирным шрифтом и подчеркнуты.

Сокращения

PF – Физическое функционирование

RP – (работа) Ролевая нетрудоспособность вследствие недостатков Физического здоровья

BP – Телесные боли

GH – Общее здоровье

VT – Жизнеспособность/энергичность

SF – Социальное функционирование

RE – (работа) ролевая нетрудоспособность вследствие недостатков эмоционального здоровья

MH – психическое здоровье

QLI-HF – Сердечное Здоровье и Функционирование

B – Между групповая статистическая значимость различия в изменении

W – Внутригрупповая статистическая значимость изменения

N – размер образца

Условные обозначения

 Активная СР – Группа, подвергаемая лечению

 Неактивная СР – ложная (фктивная) группа

*Вероятность различия настолько велика при $<.05$

** Вероятность различия настолько велика при $<.01$

Исход и завершение лечения

Как в активной-СР, так и в неактивной-СР группах были отмечено значимое улучшение в физическом функционировании, телесных болях, и кардиологическом здоровье и функционировании при сравнении показателей до и после лечения (график, третья колонка слева). Размеры увеличения в параметрах HQOL был всегда больше для активной-СР группы, чем для неактивной-СР (левая часть графика); однако, это различие было достоверным для одного из четырех параметров: социальное функционирование (вторая колонка, график). Пациенты в активной группе, сообщили о существенно большем увеличении способности принимать участие в социальной жизни вместе с членами семьи и друзьями, чем пациенты в неактивной группе, которые в среднем сообщили о снижении активности в социальной деятельности.

Исходно и через 1 год после курса лечения

В течение 1 года после курса лечения пациенты в активной СР группе сообщали о статистически значимом улучшении в HQOL по всем первичным параметрам HQOL, в то время как пациенты группы неактивной СР сообщали о существенном улучшении только по шкале физического функционирования, хотя и в меньших величинах (правая часть графика). Уменьшение телесных болей и увеличение социального функционирования сохранялось у пациентов при активной СР на протяжении 12 месяцев: однако, положительная динамика в физическом функционировании и кардиологическом здоровье и функционировании было несколько меньшим через 1 год после лечения, чем оно было на момент завершения курса лечения. В отличие от этого, в группе неактивной СР, показатели уступили по всем шкалам, кроме социального функционирования, в котором сохранялось снижение с исходного периода и до момента завершения лечения. Через 1 год после курса лечения положительная динамика у пациентов группы активной СР были значительно выше, чем в группе

неактивной СР по трем из четырех параметров: телесные боли, социальное функционирование, кардиологическое здоровье и функционирование (первая колонка, справа, график).

Резюме

Степень улучшения HQOL у пациентов группы активной СР была большей, чем группе неактивной СР по девяти различным измерениям в течение двух периодов исследования. Эти сопоставления более заметны через 1 года после лечения, чем сразу в момент его завершения. Хотя исследование было проведено с невысокой мощностью, тем не менее можно было наблюдать статистически достоверные эффекты лечения между группами по трем из девяти шкал HQOL после курса лечения и через 1 год. На момент завершения курса лечения и в течение года после, у пациентов группы активной СР было значимо меньшее ограничение в общении с семьей и друзьями, и значительно большем удовлетворении важными сторонами их здоровья и функционирования, чем у пациентов в группы неактивной СР. Через 12 месяцев после УНКП пациенты сообщили о меньшей боли и меньшей степени помех в ежедневной деятельности. Сообщенные здесь результаты HQOL сопоставимы с теми, что отмечали в предыдущих исследованиях по данным наблюдениям и с результатами клинической части данного исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения HQOL

По сравнению с пациентами группы неактивной СР, пациенты группы активной СР показали несколько значимых положительных изменений HQOL в течение 12 месяцев после лечения. Эта динамика заключается в значимом снижении степени и помех от боли и значимом уменьшении ограничений общения с семьей и друзьями.

В период от начального этапа и до момента завершения курса лечения у пациентов обеих групп наблюдалась тенденция к улучшению в параметрах HQOL. Эти данные предполагают, наличие плацебо эффекта для пациентов группы неактивной СР вследствие ежедневного внимания, получаемого в процессе лечения. Однако степень этой динамики была в целом выше у пациентов группы активной СР, в случае неактивной СР, когда сократилось общее количество визитов к концу курса лечения, эта динамика в параметрах HQOL значимо уменьшилась.

Считается, что изменения гемодинамики во время УНКП, напоминающие изменения, при активной физической нагрузке, могут вызвать опосредованный эндотелием рост/развитие внутримиокардиальных кровеносных сосудов и/или восстановление коронарного резерва.

В этом случае «лечебные» эффекты данного лечения могли иметь продолжение в период после завершения лечения, и это может объяснять увеличение различий между показаниями обеих групп. Пациенты группы активной СР получили возможность, и в действительности, переносили большую нагрузку, это могло служить объяснением этих различий. К сожалению, в течение 1-годового периода после окончания курса лечения, регистрация изменений или этапов в состоянии пациентов была не достаточно регулярна, для того чтобы возместить не поддающиеся анализу данные.

Ограничения в исследованиях

Параметры HQOL требуют наличия 100-150 пациентов в исследовании (при общем количестве 200-300 пациентов) для определения умеренного влияния лечения. Так как часть HQOL в MUST-ЕЕСР была дополнением к основному исследованию, размер образцов был определен с учетом требований для основного исследования, а не для параметров HQOL. По этой причине и из-за низкого количества отзывов пациентов, только около 25% предписанного размера образцов были доступны для проведения анализа. Поэтому, возможным было определить влияние на HQOL только очень больших воздействий, которые в действительности были замечены по некоторым параметрам HQOL. Тем не менее, для более точных данных по влиянию УНКП на HQOL, в будущих исследованиях должно быть большее количество участников.

Наряду с тем, что было достаточно легко сравнить показания у пациентов обеих групп на начальном этапе, наши результаты могли бы отличаться от зарегистрированных данных, если бы все пациенты заполнили анкеты. Мы сравнили исходные характеристики вместе с ЕТТ данными, полученными до и после лечения, для группы пациентов в субисследовании HQOL с группой пациентов, у которых отсутствовали анкеты, для того чтобы определить возможные различия. В боль-

шинстве своем, мы не заметили никаких различий, но в группе, не имеющей данных HQOL, наблюдали большее количество молодых пациентов (средний возраст 54 года в сравнении с 65 годами), больных перенесших ИМ (38% по сравнению с 29%), и у которых наблюдалась относительно большая нетрудоспособность вследствие стенокардии (у 82% ФК стенокардии соответствовал II/III в сравнении с 66%). В отношении измерений ЕТТ мы не отметили никаких значимых различий.

Мы проводили анализ субисследования HQOL отдельно от основного исследования, и мы не знаем связаны ли результаты исследования HQOL с результатами ЕТТ и симптомами на момент окончания лечения. Более того, количество приступов стенокардии не было подсчитано в течение 1 года после лечения. Поэтому мы не можем определить, можно ли доказать устойчивое улучшение HQOL посредством более традиционных методов оценки клинического эффекта по прошествии 12 месяцев после завершения лечения.

Заключение

В этом небольшом контролируемом исследовании, значительные благоприятные воздействия на HQOL, сохранялись на протяжении, по крайней мере, 12 месяцев после завершения лечения, были отмечены у пациентов группы активной СР, но не у пациентов второй группы. Это интересное наблюдение может быть результатом наличия пациентов, отметивших увеличение переносимости нагрузок после курса лечения, или же результатом благотворных сердечно-сосудистых воздействий, которые были инициированы во время курса лечения и сохранялись 1 год после лечения. Проведение исследования на достаточном количестве пациентов гарантируют получение точных данных и желательны для подтверждения этих заслуживающих внимания сведений.

Список литературы

1. Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E. eds. Primary Cardiology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:234-256.
2. Pepine CJ. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications: TIDES Investigators. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12(suppl 3):211-216.
3. Thompson DR, Meadows KA, Lewin RJP. Measuring quality of life in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 693-695.
4. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, Treasure T, Hampton JR. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery—3-year follow up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94: 135-142.
5. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet* 1976;1:899-901.
6. Herlitz J, Wiklund I, Caidahl K. Determinants of impaired quality of life five years after coronary artery bypass surgery. *Heart* 1999;81: 342-346.
7. Cain N, Sharples LD, Wallwork J. Prospective study of health related quality of life before and after coronary artery bypass grafting: outcome at five years. *Heart* 1999;81:347—351.
8. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA, for the RITA-2 Trial Participants. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow up in the RITA-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:907-914.
9. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. Results of 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.
10. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H, Conn PF. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70: 859-862.
11. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Burger L, Jiang L, Lillis O, Soroff HS, Conn P. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from enhanced external counterpulsation? *Am J Cardiol* 1996;77:1107-1109.
12. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Diggs P, Burger L, Cohn CD, Soroff HS, Cohn PF. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:840-841.

13. Wahrborg P. 1-year follow-up in the Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation (CABRI) Trial. *Eur Heart J* 1999;20:653-658.
14. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. for the Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy. *Circulation* 1995;92:1710-1719.
15. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:1240-1244.
16. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;6:473-83.
17. Ware JE. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center 1993;4:1-4: 8; Appendix C
18. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. The SF-36 Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual. Boston: The Health Institute, New England Med Center 1994.
19. McHorney CA, Ware JE, Lu ER, Sherbourne CA. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32:40-66.
20. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903-912.
21. Charlier L, Dutrannois J, Kaufman L. The SF-36 questionnaire: a convenient way to assess quality of life in angina pectoris patients. *Acta Cardiology* 1997;52:247-260.
22. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munroe J, Hampton JR. Quality of life four years after acute myocardial infarction: shortform 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;81: 352-358.
23. McHorney CA, Kosinski M, Ware JE. Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 Health Survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Can* 1994;32:551-567.
24. Dougherty CM, Dewhurst T, Nichol WP, Spertus J. Comparison of three quality of life instruments in stable angina pectoris: Seattle Angina Questionnaire, Short Form Health Survey (SF-36), and Quality of Life Index-Cardiac Version III. *J Clin Epidemiol* 1998;51(7):569-575.
25. Ferrans CE, Powers MJ. Psychometric assessment of the Quality of Life Index. *Res Nurs Health* 1992;15:29-38.
26. Bliley AV, Ferrans CE. Quality of Life after coronary angioplasty. *Heart Lung* 1993;22: 193-199.
27. Skaggs B, Yates B. Quality of life comparisons after coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung* 1999 28:409-418.
28. Wenger NK, Furberg CD. Rationale for quality of life studies in cardiovascular disorders. In: Spilker, ed. *Quality of Life Assessments in Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1990: 335-345.
29. Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, Wolinsky FD. Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Med Care* 1999; 37: 469-478.
30. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27:S178-S189.
31. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures: statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials* 1991;12:142S-158S.
32. Beaton DE, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Evaluating changes in health status: Reliability and responsiveness of five generic health status measures in workers with musculoskeletal disorders. *J Clin Epidemiol* 1997;50:79-93.
33. Anderson NH. Scales and statistics: parametric and nonparametric. *Psychol Bull* 1961;58:305-316.
34. Gaito J. Measurement scales and statistics: resurgence of an old misconception. *Psychol Bull* 1980;87:564-567.
35. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson WE. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. *Psychosomatics* 1995;77:494-97.
36. Barennes G, Feldman A, Holmes D, Holubkov R, Kelsey S, Kennard E, and the IEPR Investigators. The International EECF Patient Registry (IEPR): Design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435-442.
37. Benson H, McCallie DP. Angina pectoris and the placebo effect. *N Engl J Med* 1979;300:1424-1429.
38. O'Rourke M, Avolio A. Improved cardiovascular performance with optimal entrainment between heart rate and step rate during running in humans. *Coron Artery Dis* 1992;3:863-869.

39. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Cardiol* 1996;28:1652-1660.
40. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, Feldman AM. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1999;22:173-178.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ ЛЕЧЕБНОГО МЕТОДА УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В., Наумов В.Г., Беленков Ю.Н.
НИИ Кардиологии имени А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Важнейшей проблемой современной кардиологии остается неуклонный рост больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН), остающихся основной причиной смертности несмотря на принципиальные революционные изменения диагностической и лечебной стратегии. Стандартные методы лечения, включая медикаментозные (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов, нитраты), эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации имеют известные ограничения. К сожалению значительной части больных ИБС невозможно выполнить процедуры реваскуляризации (чрезкожные внутрикоронарные вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) из-за неподходящей анатомии коронарного русла, многочисленных предшествующих попыток реваскуляризации или наличия сопутствующих патологических состояний. Кроме того, не уменьшается доля пациентов с резидуальной симптоматикой, возобновлением и прогрессированием клинических проявлений болезни в разные сроки после проведения эндоваскулярных и хирургических вмешательств, а лекарственная терапия во многих случаях оказывается недостаточно эффективной. В этой ситуации крайне важной задачей является разработка и внедрение в широкую практику современных немедикаментозных методов лечения.

Сравнительно новым и активно развивающимся вспомогательным методом лечения, несмотря на достаточно давно известные теоретические предпосылки и экспериментальные исследования является усиленная наружная контрпульсация (УНКП).

Создание и внедрение в клиническую практику метода УНКП имеет более чем полувековую историю. Сама концепция контрпульсации появилась в начале 1960-х годов в связи с экспериментальными работами W.Birtwell. Он осуществлял забор крови в систолу через катетер в бедренной артерии с последующим введением ее в вовремя диастолы и добивался улучшения коронарного кровотока. Данное исследование привело к созданию внутриаортальной баллонной контрпульсации. Снижение постнагрузки быстрым сдуванием баллона в аорте во время систолы сочеталось с диастолическим усилением посредством повторного надувания баллона во время диастолы. Это улучшало как гемодинамику, так и миокардиальную энергетику и уменьшало потребность в кислороде.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация – инвазивная, довольно сложная процедура, применяется до настоящего времени, почти исключительно в ургентных ситуациях. Явившись альтернативой внутриаортальной контрпульсации, УНКП впервые была успешно применена также для лечения острой левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока при остром инфаркте миокарда. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о возможности эффективного терапевтического использования метода у больных хронической ИБС и СН.

Усиленная наружная контрпульсация – новый современный неинвазивный лечебный метод, позволяющий добиваться повышения перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы. В современных системах с этой целью на ноги пациента накладываются манжеты, в которые во время диастолы с высокой скоростью по нарастающей от икры к нижней части бедра, а затем к верхней его части и ягодицам нагнетается воздух с субатмосферным давлением синхронно с сердечным ритмом. Это приводит к ретроградному артериальному кровотоку и к увеличению диастолического давления в аорте, что в свою очередь ведёт к увеличению коронарного перфузионного давления и усилению кровоснабжения миокарда. Также происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. Мгновенное выкачивание воздуха из манжет в начале сокращения желудочков понижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца. При значительном стенозе одной или более коронарных артерий отмечается разница перфузионного давления в участках миокарда, крово-

снабжаемых разными артериями. Увеличение давления перфузии в диастолу приводит к открытию и формированию коллатералей и усилению кровоснабжения гипоперфузируемого участка миокарда.

Приоритет в использовании нового метода принадлежит американским и китайским исследователям, на протяжении последнего десятилетия УНКП широко используется во многих крупных медицинских центрах США, Европы и Азии. С 1998 года в Университете Питтсбургского Медицинского Центра проводится международный регистр пациентов и уже зарегистрировано около 7000 больных ИБС и СН, прошедших и продолжающих лечение с помощью УНКП (1). Длительность наблюдения составляет более 5 лет. Активное использование методики УНКП в лечебной практике началось в 2001 году в США. К настоящему времени опубликовано более 100 статей в ведущих кардиологических изданиях, проводятся сателитные симпозиумы на крупнейших кардиологических научных форумах. По состоянию на второй квартал 2004 года в США работает более 800 аппаратов УНКП. Почти в 50 странах мира эта методика признана и используется для лечения пациентов.

Опыта применения данного метода в России до последнего времени не было. Начиная с октября 2003 года, в Отделе атеросклероза НИИ Кардиологии имени А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ проводится первое в России клиническое исследование «Изучение эффективности и безопасности применения метода усиленной наружной контрпульсации (ЕЕСР) в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца».

Цель настоящей работы – оценка влияния программной УНКП на клинко-функциональный статус, «качество жизни» больных ИБС, стабильной стенокардией II-III Ф.К., рефрактерной к медикаментозной терапии.

Материал и методы.

10 больным ИБС (2-женщина и 8-мужчин, ср. возраст 61.9 ± 3.9 лет) был проведен лечебный курс УНКП, включавший 35 часовых процедур 5-6 раз в неделю в течение 7 недель. У всех пациентов несмотря на проводимую лекарственную терапию сохранялась стабильная стенокардия II-III Ф.К., положительная велоэргометрическая проба (ВЭМ) (критерии отбора). По данным коронароангиографии у 5 больных выявлено трехсосудистое, у 4 - двухсосудистое, у 1 – однососудистое поражение коронарного русла. Семеро больных ранее перенесли инфаркт миокарда, у 6-х – проведена операция аорто-коронарного шунтирования, у 2-х – баллонная ангиопластика со стентированием. У 7 больных фракция выброса левого желудочка превышала 50%, у троих пациентов составляла 35%-45%.

Характеристика больных приведена в таблице 1. Некоторая неоднородность включенных в исследование больных объясняется его «пилотным» характером, а также попыткой сформировать собственное мнение по поводу показаний к применению метода. При этом мы строго строго учитывали известные требования, касающиеся противопоказаний к проведению УНКП (2, 3). Перед началом процедур во всех случаях проводили ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей или радионуклидную скintiграфию вен для исключения наличия тромбофлебита. Больные получали исчерпывающую информацию по поводу своего состояния и предлагаемого лечебного метода, оформлялось специально подготовленное «Информированное согласие».

Использовался кардиотерапевтический комплекс ЕЕСР® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., USA). Аппарат включает в себя три основные составляющие:

- корпусная панель управления,
- процедурный стол,
- комплект манжет.

Корпусная панель управления включает в себя компрессор и резервуар для воздуха, секции отображения сигналов и подключения к сети. Компьютер с монитором «Тач Скрин», дисководом и клавиатурой используется для управления аппаратом.

Перед началом процедуры электроды ЭКГ и сенсор плетизмографа помещаются на тело пациента. Они используются для генерации сигналов, надувающих и спускающих манжеты. Плетизмограф применяется для фиксирования надлежащего времени наполнения манжет воздухом и их сдутия, а также воздействия аппарата на гемодинамику человека.

Волнообразные сигналы ЭКГ и плетизмографа, а также сигналы, фиксирующие время видны на экране, тем самым обеспечивая возможность контроля и настройки аппарата. Ритм сердца пациента, время процедуры, диастола и систола, измеряемые плетизмографом, и давление при наполнении воздухом также высвечиваются на экране. Амплитуда ЭКГ и сигнала плетизмографа возможно регулировать. Функция остановки кадра позволяет подробно изучать информацию, фиксируемую

аппаратом. Принтер распечатывает показания ЭКГ, таймера и плетизмографа, включая данные о пациенте и медицинском учреждении, дату проведения процедуры и общее время процедуры. В аппарат встроены автоматическая, полуавтоматическая и ручная системы безопасного отключения. Максимальная польза от терапии обеспечивается индивидуальным подбором наиболее подходящего для пациента размера манжет в зависимости от соотношения рост-вес.

Таблица 1. Характеристика больных

1. Больной Д. 58 лет	ИБС: стенокардия II-III Ф.К., ПИКС	АКШ, МКШ (1995 г.)	3-сосудистое поражение
2. Больной Д. 59 лет	ИБС: стенокардия II Ф.К.	АКШ, МКШ (1999 г.)	2-сосудистое поражение
3. Больной В. 59 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС	АКШ, МКШ (2003 г.)	3-сосудистое поражение
4. Больной К. 59 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС	АКШ, МКШ (1993 г.) ТБКА (2003)	3-сосудистое поражение
5. Больной Т. 66 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС	АКШ, МКШ (1992 г.) ТБКА (2003)	3-сосудистое поражение
6. Больной Ф. 66 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС		2-сосудистое поражение
7. Больной Ш. 67 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС	АКШ, МКШ (1992 г.)	3-сосудистое поражение
8. Больная М. 66 лет+	ИБС: стенокардия II Ф.К.		2-сосудистое поражение
9. Больной Г. 62 лет	ИБС: стенокардия III Ф.К. ПИКС		2-сосудистое поражение
10. Больная К. 57 лет	ИБС: стенокардия II Ф.К.		1-сосудистое поражение

Рекомендуемое давление воздуха при закачке во время процедуры – 260 ± 20 мм рт.ст. Достижение оптимальной аугментации (соотношение диатола/систола) обеспечивается регулировкой времени «закачки и откачки» воздуха.

Результаты и обсуждение.

Все включенные в исследование больные ИБС прошли полный курс лечебной УНКП, включающий 35 часовых процедур. Продолжительность курса в среднем составила 51 ± 3 дня. После курсового лечения УНКП все больные отметили субъективное улучшение самочувствия при достоверном ($p < 0.01$) улучшении «качества жизни» (рис. 1).

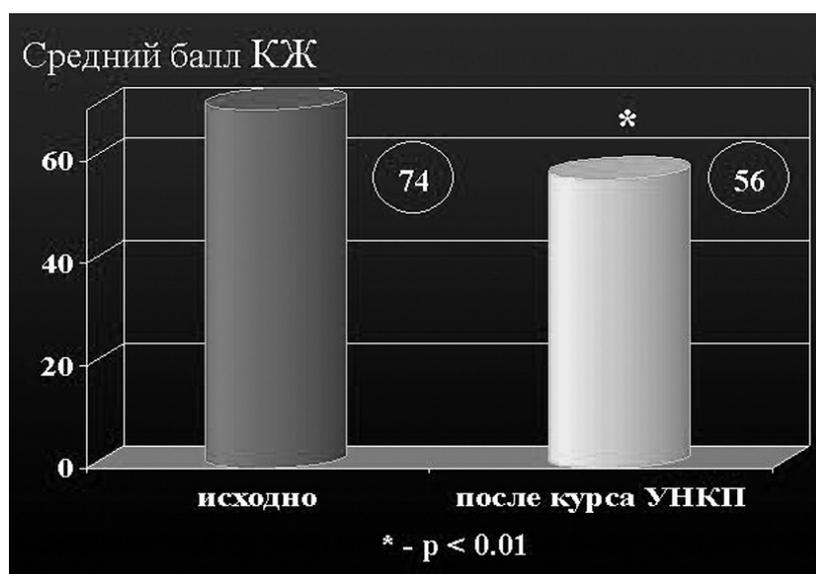


Рисунок 1. Динамика показателей «качества жизни» больных ИБС на фоне проведения курса УНКП.

Не менее, чем вдвое уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах (рис 2.) Основные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. (M ± SD, * p<0.01).

	Пороговая Мощность (Вт)	Продолжительность нагрузки (сек)	Кол-во приступов стенокардии в нед.
Исходно	75.0±31.2	461.5±212.2	8.2 ± 7.1 (от 2 до 20)
После УНКП	102.5±32.2*	634.8±216.7*	3.0 ± 2.9* (от 0 до 7)

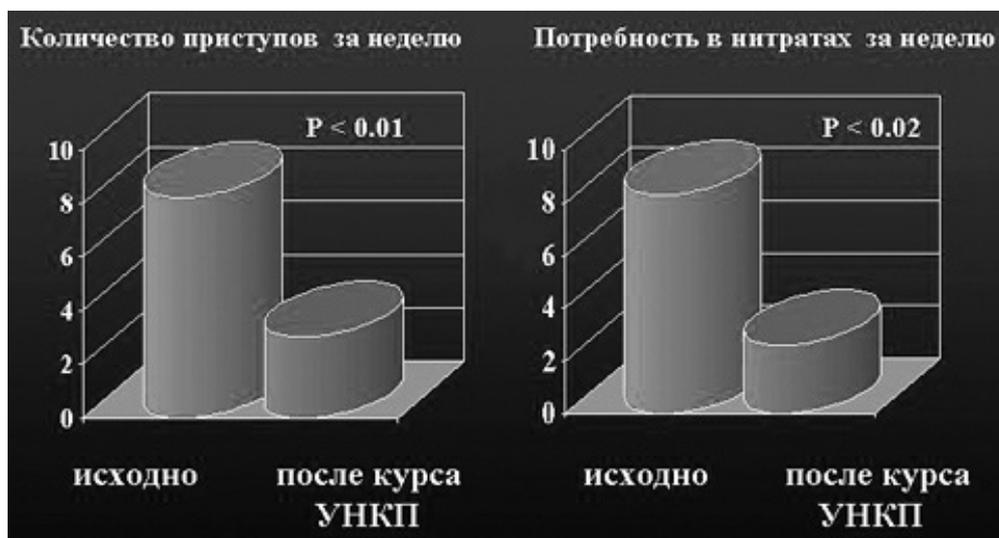


Рисунок 2. Изменение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах для их купирования у больных ИБС на фоне проведения курса УНКП

Достоверно (p<0.01) повысилась толерантность к физической нагрузке (рис.3), при этом повторный ВЭМ-тест остался положительным у 5 больных, у остальных причиной прекращения пробы явилось достижение субмаксимальной чсс и усталость. Улучшение функционального состояния у большинства пациентов сопровождалось положительной динамикой показателей перфузии миокарда: уменьшением площади и/или глубины гипоперфузируемых участков.

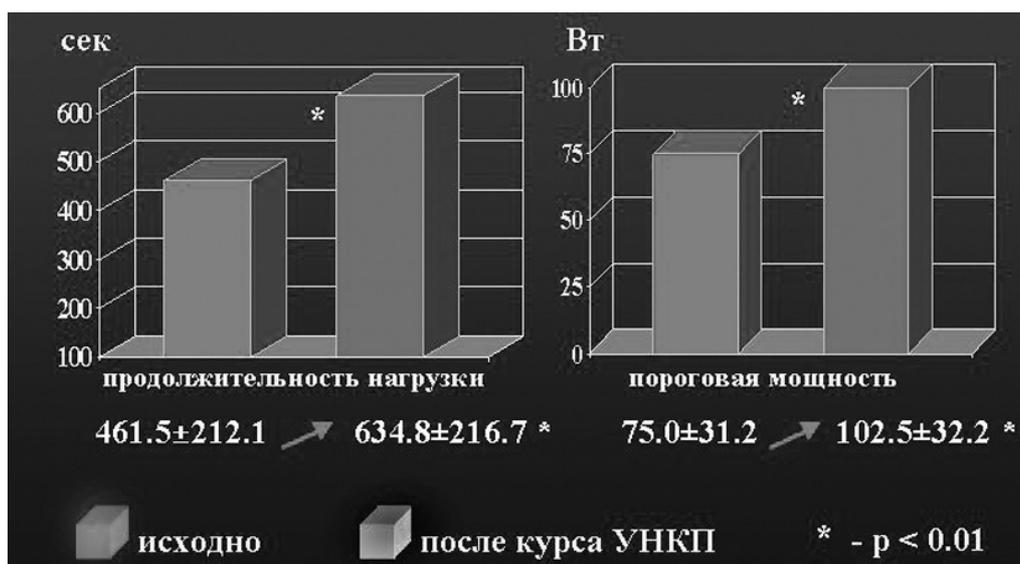


Рисунок 3. Динамика показателей нагрузочного теста на велоэргометре у больных ИБС на фоне проведения курса УНКП.

В качестве иллюстрации представляем результаты исходной и контрольной (после курса УНКП) сцинтиграфии миокарда в покое и при физической нагрузке больного Т., одного из самых тяжелых в клиническом плане среди прошедших лечение (рис.4).

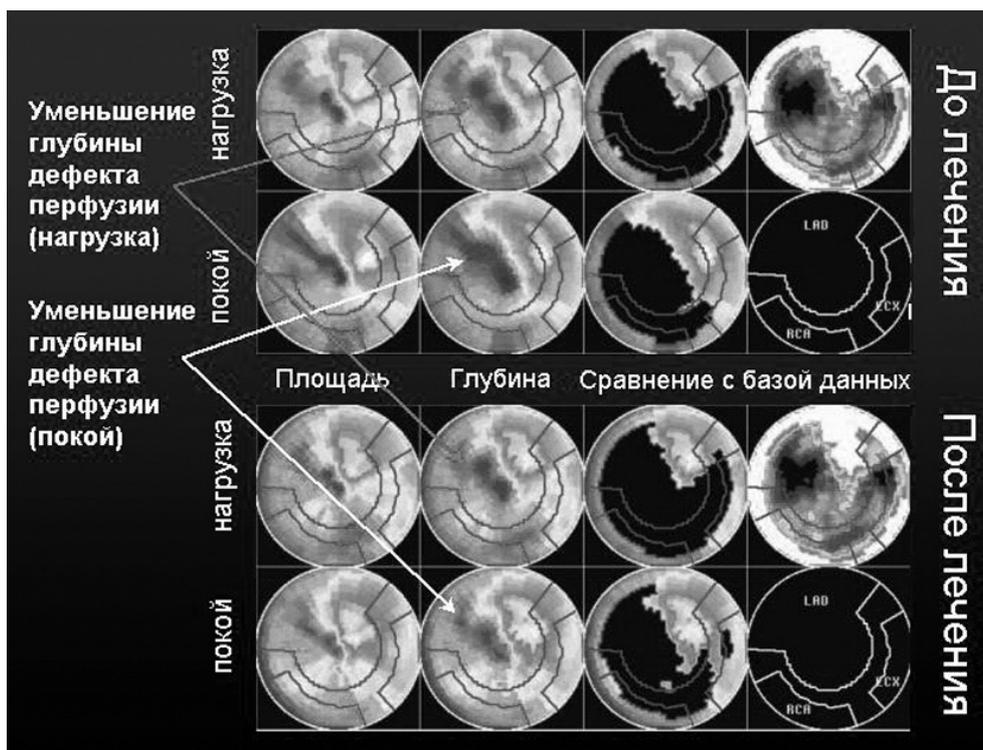


Рисунок 4. Улучшение перфузии миокарда после проведения наружной контрпульсации.

Курсовое лечение УНКП не привело к достоверным изменениям основных эхокардиографических показателей, отмечена лишь умеренная их положительная динамика (рис.5).

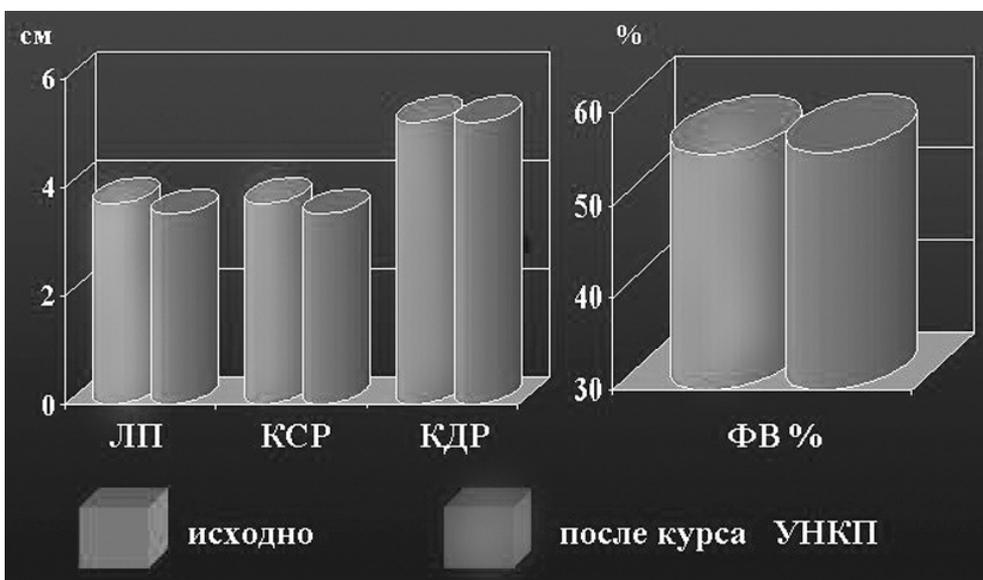


Рисунок 5. Динамика основных эхокардиографических показателей больных ИБС на фоне проведения курса УНКП

При этом на фоне проведенного немедикаментозного лечения отмечено достигающее уровня достоверности ($p < 0.05$) снижение уровней сердечных натрий-уретических пептидов (рис.6), как известно, являющихся надежным маркером миокардиальной дисфункции и предиктором прогноза у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда.

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

же полученные результаты в полной мере соответствуют международному опыту применения УНКП у больных ИБС.

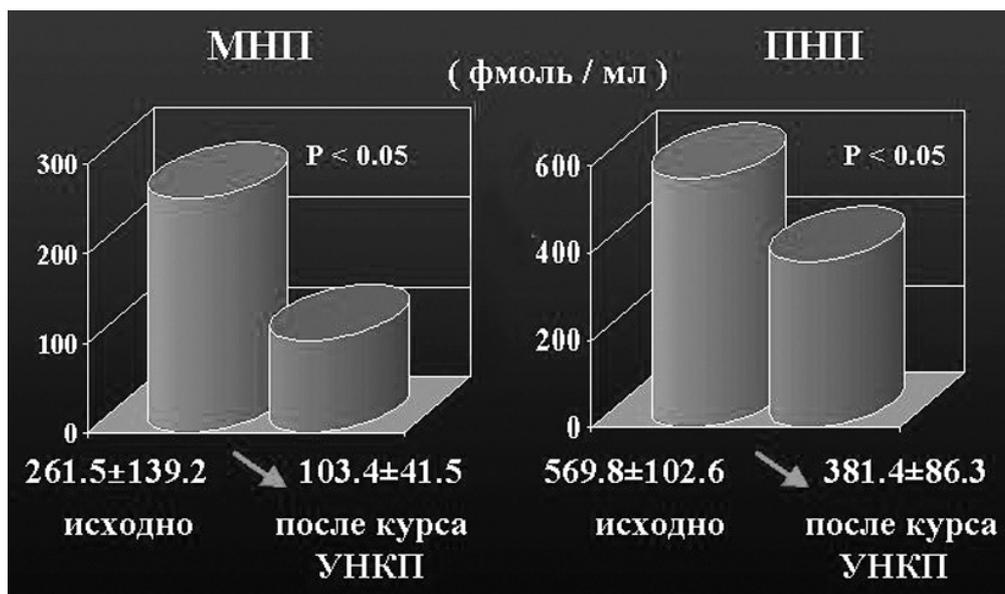


Рисунок 6. Изменение содержания в плазме сердечных натрийуретических пептидов у больных ИБС на фоне проведения курса УНКП

К настоящему времени с целью определения клинической эффективности и безопасности применения УНКП 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 (3,4). Убедительно показано, что программное (35-часовое) применение метода УНКП приводит к достоверному уменьшению эпизодов стенокардии и потребности в нитратах, увеличению времени до возникновения признаков ишемии миокарда, индуцированной нагрузкой (4, 5, 6, 7), улучшению прогноза и «качества жизни» у пациентов с поражением коронарных артерий (8, 9, 10). При этом эффекты проведенного лечения сохранялись по крайней мере через 12 месяцев (11), длительность наблюдения уже превышает 5 лет (12). Результаты самых современных методов исследования (ПЭТ, ОЭКТ) демонстрируют положительное влияние лечения УНКП на перфузию миокарда и коронарный резерв у больных ИБС (13, 14).

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что УНКП может улучшить переносимость физической нагрузки, «качество жизни» и функциональный статус пациентов со стабильной сердечной недостаточностью II-III ФК (NYHA) как кратковременно, так и на период до 6 месяцев. При этом существуют убедительные доказательства возможного положительного влияния как на систолическую, так и диастолическую функцию левого желудочка (15, 16). Окончательный ответ на вопрос о целесообразности, эффективности и безопасности использования метода в комплексном лечении застойной СН может быть дан в ходе проводимого в настоящее время многоцентрового, рандомизированного, одиночного слепого, контролируемого, проспективного исследования РЕЕСН (Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure). Показания к применению УНКП могут быть еще более расширены. Активно проводятся исследования с выделением нескольких важных подгрупп пациентов, таких как сахарный диабет II типа, заболевания периферических артерий и сексуальная дисфункция у мужчин, получены первые обнадеживающие результаты.

Согласно имеющимся рекомендациям противопоказаниями к проведению УНКП являются:

- Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность;
- Тяжелая патология клапанного аппарата;
- Инфаркт миокарда в последние 3 месяца, нестабильная стенокардия;
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония (> 180/110 мм рт.ст.);
- Злокачественные аритмии (неправильная и тахиформа мерцания-трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия), ЧСС > 135 или < 35 ударов в минуту;
- Тяжелая патология периферических сосудов;

- Катетеризация сердца менее, чем 2 недели назад в связи с вероятностью кровотечения из места пункции бедренной артерии;
- Тромбофлебит (флеботромбоз), тяжелая варикозная болезнь, трофические язвы;
- Геморрагический диатез, терапия непрямими антикоагулянтами с протромбиновым временем более 15 секунд, МНО более 2.0;
- Высокая легочная гипертензия;
- Аневризма грудного и/или брюшного отдела аорты;
- Беременность

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.

Считается, что в процессе проведения УНКП наблюдается увеличение трансмиокардиальных градиентов давления, что приводит к открытию латентных каналов. Большое количество исследований все более убедительно показывают, что улучшение эндотелиальной функции является важным механизмом, объясняющим клиническую эффективность УНКП (17, 18, 19). Главным в этой концепции является увеличение кровотока в органах, наблюдаемое во время лечения. Как известно, эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе многих патологических процессов, в частности, атерогенезе, характеризуется ухудшенной биоаккумуляцией вырабатываемого эндотелием NO, который оказывает сосудорасширяющее, противотромбоцитарное, антитромботическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие. При этом эндотелиальная дисфункция сопровождается повышенным образованием эндотелина-1, основного конкурента NO, мощного вазоконстриктора, оказывающего также протромботический и митогенный эффект. Этот дисбаланс между вазодилататором и вазоконстриктором приводит к снижению эндотелий-зависимой дилатации сосудов. Важно отметить, что наличие коронарной эндотелиальной дисфункции связано с ишемией миокарда и неблагоприятным прогнозом независимо от выраженности стенозирующего поражения коронарного русла. В отсутствие значимого стенозирования сосудов увеличение кровотока, вызванное УНКП, вызывает повышение напряжения сдвига, которое является главным стимулом для выделения NO эндотелием и расширения сосудов. Длительное воздействие напряжения сдвига уменьшает образование эндотелина. Это оказывает положительное периферическое воздействие и восстанавливает дополнительный резервный кровоток.

Напряжение сдвига может играть важную роль в процессе ангиогенеза. Улучшение коллатеральной перфузии происходит в результате открытия или расширения уже сформированных коллатералей, а также формирования новых сосудов. За исключением ишемии, увеличение напряжения сдвига считается главным импульсом для развития и увеличения коллатералей. Подобным образом, напряжение сдвига, вызванное УНКП, может влиять на ангиогенез и ангиогенез (3). Ангиогенез, т.е. формирование больших коллатеральных артерий посредством добавления эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов и соединительной ткани к существующим коллатеральным артериолам. Ангиогенез, т.е. формирование де ново капиллярных кровеносных сосудов путем почкования эндотелиальных клеток из существующих сосудов, также может быть спровоцировано УНКП. Это сложный процесс, зависящий от хорошо скоординированного взаимодействия множества васкулярных специфических и неспецифических факторов. В особенности, сосудистое напряжение сдвига может вызывать повышенную продукцию факторов роста (эндотелиального, тромбоцитарного и др.), что было показано в некоторых исследованиях при использовании УНКП. Учитывая стойкое повышение ростовых факторов (в частности, эндотелиального), наблюдавшееся у пациентов на фоне лечения, можно предполагать, что васкулогенез может также являться одним из механизмов, с помощью которого УНКП стимулирует развитие коллатералей у пациентов с ИБС.

Процедуры УНКП 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 УНКП может оказывать клинический эффект через реализацию различных механизмов, включая улучшение эндотелиальной функции, стимуляцию развития коллатералей, усиления функции левого желудочка и периферических эффектов, схожих с теми, что наблюдаются при постоянной физической нагрузке. Однако большинство из этих данных получены в рамках небольших, часто неконтролируемых исследований

и необходимо проведение дополнительных официальных работ для подтверждения предложенных механизмов действия УНКП.

Заключение

Первый опыт применения УНКП свидетельствует о высокой ее эффективности и безопасности в комплексном лечении больных ИБС, стабильной стенокардией, рефрактерной к лекарственной терапии при невозможности использования, в том числе повторного, методов реваскуляризации миокарда. Результаты предстоящих исследований помогут уточнить роль метода как терапевтического инструмента для постоянно растущего числа пациентов.

УНКП, являясь неинвазивным, безопасным и атриавматичным методом для улучшения перфузии миокарда и уменьшения нагрузки на сердце, может рассматриваться в качестве перспективного в комплексной лечении больных ИБС и СН. Метод может быть выбран для пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарного русла при недостаточной эффективности фармакотерапии или для тех, у которых реваскуляризация (в т.ч. повторная) не может быть выполнена или сопряжена с высоким риском (в частности, при сахарном диабете).

- Особой областью использования УНКП может стать ее применение у больных СН различной этиологии, находящихся на этапе подготовки к оперативному лечению.
- Уникальность метода связана с возможностью его использования в условиях амбулаторного лечения, а относительно низкая стоимость технологии делает его доступным для большого количества пациентов
- Рекомендуется проводить курс из 35 ежедневных одночасовых процедур в течение 7 недель.

Список литературы:

1. Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh. Data on file.
2. 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; P.961-965.
3. Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том 1. (под редакцией Ю.Н.Беленкова). Редколлегия: С.А.Габрусенко, В.Г.Наумов, В.В.Рябов. Медицинская компания «Алимпекс», 2003, 123 стр.
4. Barsness G., Feldman A.M., Holmes D.R. Jr. et al. The International EECР Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin. Cardiol.* 2001;24; P.435-442.
5. Lawson W.E., Hui J.C.K., Lang G. Treatment Benefit in the Enhanced External Counterpulsation Consortium. *Cardiology* 2000; 94; P.31-35.
6. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP); Effect of EECР on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33; P.1833-1840.
7. Stys T., Lawson W.E., Lang G. et al. Acute hemodynamic effects and angina improvements with enhanced external counterpulsation. *Angiology* 2001;52; P. 653-658.
8. Springer S., Fife A., Lawson W.E. et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patients: a second study. *Psychosomatics* 2001; 42; P. 124-132.
9. 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; P.I-350.
10. 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.
11. 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; P.25-32.
12. Lawson 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, P.254-258.
13. 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; P. 1451-1458.

14. Urano H., Ikeda H., Ueno T. et al. Enhanced External Counterpulsation Improves Exercise Tolerance, Reduced Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Improves Left Ventricular Diastolic Filling in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37; 1; P.93-99.
15. Soran O., Fleishman B., Demarco T. et al. Enhanced External Counterpulsation in Patients With Heart Failure: A Multicenter Feasibility Study. *Cong. Heart Failure.* 2002 (July/ August); P.204-209.
16. 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. Abstract 268.
17. Wu O.F., Zheng Q.S., Zhang M.Q. et al. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of EECP. *Circulation.* 1999; 100 (18): I-832. Abstract 4390.
18. Qian X.X., Wu W.K., Zheng Q.S. et al. Effect of EECP on nitric Oxide production in coronary Disease. *J. Heart Dis.* 1999; 1 (1): 193. Abstract 769.
19. Bonetti P.O., Holmes D.R., Lerman A., Barsness G.W. EECP for Ischemic Heart Disease. What's Behind the Curtain? *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (11); P.1918-1925.

Наружная контрпульсация: неинвазивный подход к лечению больных с хронической ишемической болезнью сердца.

Бокерия Л.А., Ермоленко М.Л., Байрамукова М.Х., Шинбаева Н.А.
НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной инвалидизации и смертности взрослого населения во всем мире. Несмотря на успехи традиционных методов медикаментозного и хирургического лечения ишемической болезни, остается целый ряд больных стенокардией, у которых эти методы малоэффективны, неадекватны или их невозможно применить. Это предопределило актуальность разработки новых методов лечения, таких как: лазерная трансмиокардиальная реваскуляризация, применение клеточных технологий и препаратов, изменяющих метаболизм миокарда и т.д. Одним из новых, наиболее интересных, неинвазивных подходов является метод наружной контрпульсации (НКП).

Началом развития теоретических предпосылок применения контрпульсации можно считать конец 50-х годов. НКП изучалась как средство вспомогательного кровообращения при кардиогенном шоке, являясь альтернативой внутриаортальной контрпульсации, позволяла добиваться повышения перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы. Практическое использование метода НКП было проведено в 1965 г. в многоцентровом исследовании при лечении кардиогенного шока у 8 больных с инфарктом миокарда [1]. Применяя данный метод, удалось достигнуть повышения выживаемости до 45%, что было значимо выше обычной выживаемости при кардиогенном шоке (10-20%).

Использовать НКП, с целью лечения пациентов со стенокардией, было предложено Vanas в 1973 году [2]. У всех больных отмечалось уменьшение функционального класса стенокардии и снижение потребности в медикаментозной терапии. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность НКП в лечении больных с ИБС [3,4].

Появление высоких технологий позволило модифицировать аппарат так, чтобы выполнять последовательное сжатие артерий нижних конечностей в столь малые отрезки времени как диастола; после чего процедура стала называться усиленной НКП. Применение режима «секвенциальной» компрессии обеспечивает большее повышение диастолического давления в аорте и отчетливое снижение энергетических затрат миокарда в систолу [5].

Самым крупным исследованием возможностей НКП у пациентов с ишемической болезнью сердца можно считать завершившееся в 1999 году многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование MUST-EECP (Multicenter study of enhanced external counterpulsation), проводившееся в семи университетских медицинских центрах [6]. Его целью было определение эффективности и безопасности использования НКП у данной категории больных. У 139 пациентов со стенокардией было показано увеличение толерантности к нагрузке, времени возникновения депрессии ST во время тредмил-теста, снижение количества эпизодов стенокардии и дозы принимаемых нитратов. При проведении НКП положительного эффекта удаётся достигнуть у 80-81% пациентов. Механизмы, за счёт которых происходит подобное улучшение, остаются не до конца ясными. НКП может уменьшить симптомы болезни, посредством улучшения эндотелиальной функции, усиления функции левого желудочка и периферических эффектов, схожих с теми, которые наблюдаются при постоянной физической нагрузке. Последние научные работы свидетельствуют, что регулярное искусственное увеличение диастолического давления ведёт к высвобождению различных факторов роста и стимулирует ангиогенез в коронарном русле [7-11].

Теоретические предпосылки использования НКП позволяют предположить, что для достижения необходимого эффекта хотя бы одна из коронарных артерий не должна быть значимо стенозирована [4]. Развитие коллатералей, обусловленное повышением диастолического давления при проведении НКП, не будет столь эффективным, если это давление не повысится в дистальной части коронарных артерий из-за их стеноза. В ряде работ показано, что наиболее полный эффект лечения

методом НКП достигается у больных с одно- и двухсосудистым поражением. Исходя из этого, можно ожидать, что метод наружной контрпульсации может использоваться для лечения пациентов, прошедших аортокоронарное шунтирование (АКШ) по поводу трёхсосудистого поражения [12,13].

Незначительное количество публикаций по данной тематике даёт возможность проводить дальнейшее исследование эффективности использования НКП у этой категории больных. Неинвазивные воздействия на гемодинамику с помощью механических устройств для лечения хронической ИБС в клинической практике в нашей стране не использовались. В отечественной литературе до настоящего времени не было сообщений о применении метода наружной контрпульсации при ишемической болезни сердца.

Цель

Оценить эффективность и безопасность используемого впервые в нашей стране метода наружной контрпульсации для лечения больных со стенокардией и улучшения результатов хирургической коррекции ИБС.

Материал и методы

В исследование включено пятнадцать больных с документированным по данным коронарографии гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Это пациенты с выраженной клиникой стенокардии, рефрактерной к обычной антиангинальной терапии, у которых шунтирование коронарных артерий технически не представляется возможным, либо возобновляется клиника стенокардии после хирургического лечения ИБС, а также в качестве подготовки к АКШ. Для определения показаний и противопоказаний к применению метода больным проводилось: ЭКГ, трансторакальная ЭХО-КГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов и сосудов нижних конечностей, тредмил-тест, сцинтиграфия миокарда, коронарография, определение реологических свойств крови.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Мужчины : Женщины	13: 2
Возраст	54,3 ± 7,2
Стенокардия	
1 ФК	2
2 ФК	6
3 ФК	7
Инфаркт миокарда в анамнезе	10
Реваскуляризация до НКП	
АКШ	4
ТЛБАП	4
Количество пораженных артерий	
1 артерий	5
2 артерий	3
3 артерий	7

В соответствии с рекомендациями MUST-ЕЕСР, из исследования исключались пациенты с выраженной декомпенсированной сердечной недостаточностью; с аортальной недостаточностью; с не корригированной артериальной гипертензией выше 180/100 мм. рт. ст., пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором; с аритмиями, которые могут повлиять на синхронизацию контрпульсации с ЭКГ (фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия); с окклюзирующими заболеваниями периферических сосудов нижних конечностей; с геморрагическим диатезом или существенными коагулопатиями, принимающие непрямые антикоагулянты (протромбиновое время более 15 секунд, МНО более 2,0); с флебитом и/или тромбозом в анамнезе; больные, которым проводились до исследования интервенционные вмешательства в пределах 2 недель.

Тяжесть стенокардии оценивали по классификации Канадского общества кардиологов. Больные (13 мужчин и 2 женщины) страдали хронической стабильной стенокардией I–III ФК. Характеристика пациентов представлена в таблице № 1. Средний возраст больных составил 54,3 лет (40 – 64). Десять пациентов перенесли инфаркт миокарда, четверо – ТЛБАП, четверо - АКШ. Двое пациентов имели сердечную недостаточность (I ФК по NYHA) с систолической дисфункцией левого желудочка и фракцией выброса 40% и 41%.

Процедуры наружной контрпульсации проводились на модели TS3 кардиотерапевтического комплекса EESP Therapy System (Vasomedical Inc., США).

На ноги пациента накладываются манжеты, в которые во время диастолы с высокой скоростью нагнетается воздух с субатмосферным давлением. Синхронизация с ЭКГ проводится таким образом, чтобы ретроградная пульсовая волна достигала корня аорты к полному смыканию створок аортального клапана (рис. № 1). Каждая манжета разделена на три части, обхватывающие соответственно икры, нижнюю треть бедра и верхнюю треть бедра с захватом ягодиц, которые надуваются последовательно от дистальных отделов к проксимальным. Это приводит к ретроградному артериальному кровотоку и к увеличению диастолического давления в аорте, что в свою очередь ведёт к повышению коронарного перфузионного давления и усилению кровоснабжения миокарда. Также происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. Мгновенное выкачивание воздуха из манжет в пресистоле желудочков снижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца.

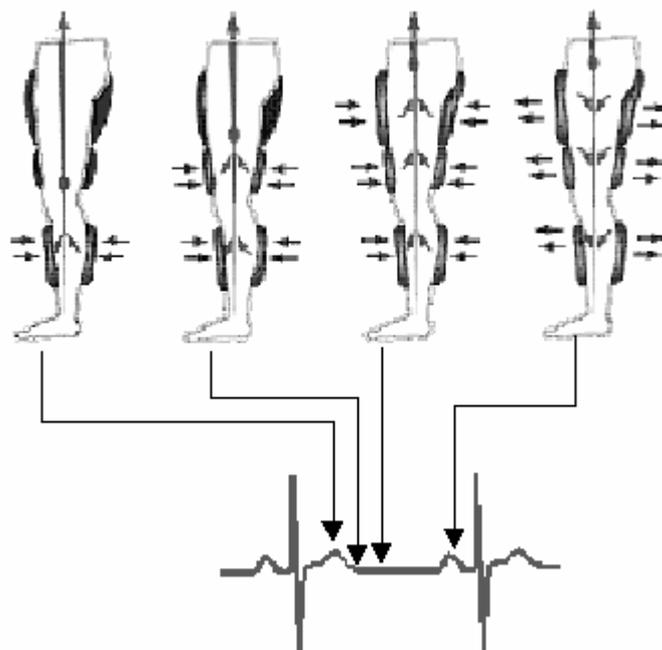


Рисунок.1 Принцип действия НКП

Лечение НКП проводилось в течение часа, ежедневно, курсом от 24 до 35 процедур. Во время каждого сеанса острые гемодинамические эффекты НКП, определенные как соотношение максимального диастолического давления к систолическому (коэффициент эффективности НКП) измерялись с помощью пальцевой плетизмографии. Применялось давление в манжетах примерно 220 – 300 мм. рт. ст., так чтобы индекс D/S (отношение пика диастолической амплитуды к пику систолической амплитуды) был от 1,1 до 2,0.

Анализ эффективности терапии проводился на основании оценок состояния врачами и пациентами, а также с учетом влияния НКП на такие показатели, как количество приступов стенокардии в неделю, среднее потребление короткодействующих нитратов в неделю, качество жизни пациента, функциональный класс стенокардии. Больных просили зафиксировать частоту и длительность приступов стенокардии, а также количество доз принимаемого нитроглицерина до начала лечения и после проведенного курса НКП. Качество жизни оценивалось с помощью анкеты на основе SF-36tm.

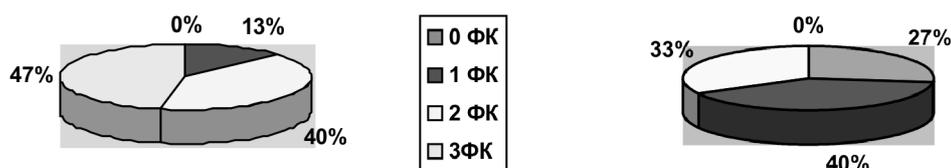
Все пациенты выполняли тест с нагрузкой, согласно протоколу Брюса до и после курса лечения. Оценка эффективности лечения проводилось согласно следующим критериям: прирост продолжительности нагрузки, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм, двойное произведение на пике нагрузки, толерантность к физическим нагрузкам.

Для оценки перфузии миокарда левого желудочка больным выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc-тетрофосмином (ОФЭКТ) до и после курса лечения по стандартному однодневному протоколу: нагрузка (велозергометрия) – покой.

Безопасность оценивалась по наблюдениям за побочными эффектами во время проведения процедуры НКП и в течение всего курса лечения.

Результаты

У всех пациентов (100%) отмечено уменьшение симптомов ИБС. Отмечены существенные изменения в частоте, длительности и тяжести стенокардии. Оценка функционального класса стено-



кардии проводилась дважды в ходе исследования: до начала терапии и после курса лечения. В результате применения НКП среднее значение ФК стенокардии существенно снизилось (от 2,3 до 1,07). К концу курса лечения НКП шестеро (40%) больных были переведены в I ФК, пятеро (33,3%) - во II ФК, у четверых (26,7%) - приступов стенокардии не наблюдалось вообще (рис. № 2).

Рисунок 2. Распределение больных по ФК до и после лечения

Результаты исследования показали, что на фоне лечения НКП статистически достоверно и планомерно от недели к недели снижалось количество приступов стенокардии (с 15,7 до 5,2) и доз принимаемого нитроглицерина (с 22,4 до 6,3 таблеток).

Все больные отмечают улучшение качества жизни, как в отношении общего бала, так и в результатах физических и эмоциональных параметров.

В ходе исследования было установлено значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам и общей продолжительности нагрузочной пробы. Стандартным критерием антиишемического эффекта является время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм. Нами выявлен достоверный прирост данного показателя.

В таблице №2 отражены результаты нагрузочных тестов до и после лечения.

Таблица 2. Результаты нагрузочных тестов до и после лечения

	До лечения	После лечения
Общая продолжительность пробы, сек	391 ± 163	642 ± 152
Толерантность к физической нагрузке, METs	4,1 ± 1,1	7,1 ± 1,9
Время до развития депрессии ST на 1 мм, сек	324 ± 158	562 ± 185
Двойное произведение на пике нагрузки, (САД*ЧСС)/100	189 ± 36	213 ± 38

По данным сцинтиграфии миокарда, после курса лечения отмечается уменьшение площади и выраженности поражения миокарда в виде уменьшения стресс-индуцированной ишемии и размера дефекта перфузии миокарда на нагрузке.

Процедуры переносились хорошо, все больные завершили курс лечения. Серьезных клинических осложнений связанных с применением НКП в процессе исследования не отмечалось. Однако наблюдались побочные эффекты, связанные с воздействием прибора: гиперемия, парестезии и боли в ногах во время процедуры.

Обсуждение

Несколько исследований показали благоприятные клинические эффекты, связанные с НКП: уменьшение количества приступов стенокардии [5,14-17] и потребности в нитратах [14-16], повышение толерантности к физическим нагрузкам [3,12,14,16,18,19], благоприятное психологическое воздействие и улучшение качества жизни [20,21], также как и увеличение времени развития стресс-индуцированной депрессии ST-сегмента, сопровождающееся уменьшением дефекта перфузии миокарда [17,18].

Существенное изменение симптоматики ИБС схоже с результатами предыдущих исследований, причем мы отметили, что наибольшее улучшение после лечения отмечалось при исходно более тяжелом состоянии больного (III ФК стенокардии).

В нашем исследовании отмечается значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам, в то время как двойное произведение изменялось мало, в основном благодаря уменьшению максимального АД. Этот факт подтверждает то, что НКП, также как и физические упражнения, вызывает уменьшение периферического сосудистого сопротивления. Периферические эффекты могут

быть особенно важными для симптоматического улучшения, наблюдаемого у пациентов без свидетельства об усилении перфузии миокарда после НКП [22]. Так, у большинства пациентов улучшение самочувствия отмечалось уже после 6–12 процедур.

Увеличение времени нагрузочного теста и повышение толерантности к физическим нагрузкам после НКП сходно с данными, полученными при испытании MUST-ЕЕСР.

Выводы

Наружная контрпульсация является эффективной неинвазивной, амбулаторной процедурой, вызывающей выраженное уменьшение частоты и длительности приступов стенокардии, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни больных ИБС, а при использовании ее после операций на коронарных артериях – улучшающей результаты хирургических вмешательств.

Точное следование рекомендациям MUST-ЕЕСР позволяет избежать нежелательных осложнений и делает НКП безопасной для пациента.

Список литературы

1. Soroff HF, Birtwell WC, Giron F et al. Support of systemic circulation and left ventricular assist by synchronous pulsation of extramural pressure. *Surf; Forum*. 1965;16:148-150.
2. Banas JS, Brilla A, Levine HJ: Evaluation of external counterpulsation for the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1973;31:118
3. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: Cardiac or peripheral effect. *Cardiology* 1996;87:271-275.
4. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from enhanced external counterpulsation? *The American Journal of Cardiology* 1996;77:1107-1109
5. Zheng ZS, Yu L, Kambic H, et al. New sequential external counterpulsation for the treatment of acute myocardial infarction. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* 1984;8(4):470-477
6. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-ЕЕСР): Effect of ЕЕСР on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *The Journal of the American College of Cardiology* 1999;33(7):1833-1840. Feldman AM. Enhanced External Counterpulsation: Mechanism of Action. *Clinical Cardiology*. 2002 Dec;25(12 Suppl 2):II11-15.
7. Masuda D, Fujita M, Nohara R, Matsumori A, Sasayama Sh. 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) 19:59-62
8. Bagger PJ, Roger J.C., Koutroulis G, Nihoyannopoulos P. Effect of Enhanced External Counterpulsation on Dobutamine-Induced Left Ventricular Wall Motion Abnormalities in Severe Chronic Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2004;93:465–467
9. Masuda D, Nohara R, Kataoka K et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2001; 104; II445.
10. Soran O, Fleishman B, Demarco T, et al Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail*. 2002 Jul-Aug;8(4):204-8, 227
11. Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS, et al. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100(18):I-832.
12. Lawson W, Hui J, Guo T, et al Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clinical Cardiology* 1998;21:841-844.
13. Lawson WE, Hui JCK, Oster ZH, et al. Enhanced external counterpulsation as an adjunct to revascularization in unstable angina. *Clinical Cardiology* 1997;20:178-180.
14. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *The American Journal of Cardiology* 1992;70:859-862.
15. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Can clinical findings predict which patients will benefit most from enhanced external counterpulsation? *Journal of Investigative Medicine* 1995;43(5):392A.
16. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clinical Cardiology*. 2000;23(4):254-258.
17. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, 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 radionu-

- clude coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2002 Apr 1;89(7):822-4.
18. 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)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001 Aug;22(16):1451-8
 19. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(1):93-99
 20. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson WE, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. *Psychosomatics* 1995;77:494-497.
 21. Springer S, Fife A, Lawson W, et Psychosocial Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Angina Patient: A Second Study. *Psychosomatics* 42:124-132, April 2001
 22. Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, Barsness GW. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 4;41(11):1918-25

Эффективность усиленной наружной контрпульсации при поражении ствола левой коронарной артерии и стенокардии

William E. Lawson, M.D., John C. K. Hui, Ph.D., Gregory W. Barsness, M.D.,* Elizabeth D. Kennard, Ph.D.,† Sheryl F. Kelsey, Ph.D.,† For the IEPR investigators.
SUNY Stony Brook, Stony Brook, New York; *Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; †University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.

Краткий обзор

Исходные данные: усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это неинвазивная технология, в которой применяются три пары наложенных на нижние конечности манжет, которые последовательно надуваются синхронно с сердечным ритмом для обеспечения диастолического усиления, повышения давления в коронарных сосудах и увеличения коронарного кровотока, венозного возврата и сердечного выброса, а также снижения постнагрузки. *Гипотеза:* данное исследование позволило оценить безопасность и эффективность УНКП при лечении больных с тяжелым поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА).

Методы: 2861 больных, включенных в Международный регистр больных УНКП (МРП УНКП), были разделены на три группы: без поражения СЛКА (n = 2,377), с поражением СЛКА корригированным АКШ (n = 431) и без такового (n = 53).

Результаты. У больных с поражением СЛКА, с или без операции АКШ, чаще встречалось 3-сосудистое поражение коронарного русла (98.1 и 88.7%, соответственно) в отличие от больных без поражения ствола ЛКА (41.9%). После курса УНКП, у 74% больных без поражения СЛКА, 75% с поражением СЛКА корригированным АКШ и у 65% больных без шунтирования наблюдали уменьшение ФК стенокардии по классификации Канадского общества кардиологов по крайней мере на один ФК (p = NS). Разницы между средним снижением еженедельных приступов стенокардии (7.1 vs. 8.0 vs. 7.6) и между средней частотой применения нитроглицерина (6.6 vs. 8.1 vs. 8.9) не наблюдали. В течение последующего 6-месячного периода ФК стенокардии уменьшился во всех группах, и также сократилось количество еженедельных приступов стенокардии (4.7 vs. 4.6 vs. 5.3) и частота применения нитроглицерина (6.5 vs. 6.8 vs. 8.2). Анализ кривой выживаемости Каплана-Мейера через 8 месяцев после начала курса УНКП показал значительную вероятность наступления сердечнососудистого события в 11.2% у больных без поражения СЛКА, 15.6% с поражением СЛКА и АКШ, и 24.3% с поражением ствола ЛКА без АКШ. Поздняя смертность при нешунтированном стволе ЛКА составляла 13.2% (доверительный интервал[СІ] 3.3–23.1) против 4.8% (СІ 2.7–7.1) в группе с поражением СЛКА корригированным АКШ, и 2.8% (СІ 2.1–3.5) в группе без поражения ствола ЛКА (p = 0.0039 по ранговому критерию).

Выводы. Усиленная наружная контрпульсация одинаково эффективна для уменьшения тяжести стенокардии у пациентов как с, так и без поражения СЛКА. Однако, увеличение смертности в отдаленные сроки после лечения у больных с пораженным стволом ЛКА некорригированным АКШ, обуславливает необходимость выполнения ранней реваскуляризации.

Ключевые слова: поражение ствола ЛКА, усиленная наружная контрпульсация, стенокардия

Введение

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это неинвазивная технология, в которой применяются три пары наложенных на нижние конечности манжет, которые последовательно надуваются синхронно с сердечным ритмом для обеспечения диастолического усиления, повышения давления в коронарных сосудах и увеличения коронарного кровотока, венозного возврата и сердечного выброса, а также снижения постнагрузки.^{2–4} В настоящий момент, УНКП используется в основном для лечения рефрактерной стенокардии у больных, которые имеют противопоказания к реваскуляризации. Обычно больным прописывается 35-часовой курс терапии с ежедневными 1-часовыми сеансами в течение 7 недель.

Результаты выполненных исследований показали, что УНКП эффективно уменьшает симптомы стенокардии,⁵ увеличивает время до появления депрессии сегмента ST,⁶ продолжительность

выполнения нагрузки,^{7,8} и качество жизни.^{9,10} Перфузия миокарда в покое и во время нагрузки улучшалась после сеансов УНКП как по данным позитронной эмиссионной томографии (PET), так и по результатам радионуклидной визуализации.^{11,12} Положительный эффект УНКП является продолжительным, и как показала практика, может сохраняться на протяжении 5 лет после лечения.¹³⁻¹⁷ Существуют данные, подтверждающие многочисленные механизмы действия УНКП, в том числе восстановление коллатерального кровотока (collateral recruitment),¹⁴ ангиогенез и артериогенез, изменение тонуса вазомоторного центра в пользу дилатации сосудов^{15,16} и нормализация эндотелиальной функции.¹⁷

Предыдущие исследования показали, что хирургическая реваскуляризация предшествующая УНКП повышает вероятность уменьшения исходных дефектов перфузии.¹⁴ Настоящее сообщение сконцентрировано на краткосрочных и среднесрочных результатах лечения группы больных с особенно высоким риском, больных с поражением ствола ЛКА (СЛКА). Мы поставили следующие цели: определить, является ли лечение УНКП безопасным и эффективным для уменьшения стенокардии у больных с пораженным СЛКА в сравнении с больными без пораженного СЛКА, а также оценить безопасность и эффективность УНКП при лечении больных с поражением СЛКА без и с выполненной АКШ. Основными причинами отсутствия хирургической реваскуляризации у этих больных были их отказ от операции, рекомендации лечащего врача и взаимное соглашение больного и врача. Среднее значение фракции выброса левого желудочка (LVEF) и уровень систолической дисфункции левого желудочка был сопоставим во всех группах и соответствовал от незначительной до умеренной во всех трех группах.

Методы

В МРП УНКП собираются данные о больных, безопасности, в краткосрочных и долгосрочных результатах лечения.¹⁸

Вошедшая в исследование МРП УНКП популяция включала 2,861 пациентов с ангиографическими данными и предшествующего использования УНКП. Значимое поражение СЛКА было определено как его стеноз $\geq 70\%$. Чтобы выполнить анализ данных когорты больных была разделена на три подгруппы: без поражения СЛКА, с поражением СЛКА скорректированным АКШ, и больные с пораженным СЛКА без его шунтирования.

Исходно зарегистрированные демографические данные, затем определялись в конце лечения и в течение последующих 6 мес. На каждом временном отрезке фиксировались данные о ФК стенокардии, частота приступов стенокардии, частота применения нитроглицерина, изменение в принимаемых лекарствах, и серьезные сердечнососудистые неблагоприятные события (МАСЕ) (летальный исход, ИМ, АКШ или интервенционное вмешательство).

Статистический анализ

Дискретные переменные анализировались по критерию chi-squared, а непрерывные переменные по критерию ранговой суммы (Wilcoxon rank sum test). Значимость определялась как $p < 0.05$. Для определения уровня МАСЕ через 8 месяцев после начала лечения УНКП применялся анализ по таблице продолжительности жизни Каплана-Мейера (Kaplan-Meier).

Результаты

Из 2861 больных, у 484 (17%) было поражение СЛКА; у 431 больного было поражение СЛКА скорректированное АКШ, и у 53 больных было не скорректированное поражение СЛКА. Данные о больных, истории болезни, и факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в начале курса УНКП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинико-демографические данные больных до сеансов УНКП

	Без поражения СЛКА	Поражение СЛКА без АКШ	Поражение СЛКА с АКШ
Количество больных Пациентов в группе	2,377	53	431
Возраст, лет <i>b</i>	65.7 ± 10.8	71.4 ± 11.2	67.3 ± 9.8
Пол (% муж)	73.5	77.4	83.5
Раса (европейская) %	93.1	96.2	96.0
Продолжительность ИБС (годы) <i>c</i>	9.9 ± 7.9	7.3 ± 7.7	13.7 ± 7.4
ИМ в анамнезе (%) <i>b b</i>	65.3	54.7	72.9
Анамнез ХСН (%)	28.2	41.5	39.8
БАП и стентирование (%)	65.5	56.6	65.2

АКШ (%)	62.9	0	100
Кандидаты на БАП и стентирование (%) <i>c</i>	14.8	23.1	5.9
Кандидаты на АКШ (%) <i>c</i>	16.8	23.1	7.5
Фракция выброса ЛЖ (%)	47.2 ± 13.7	46.3 ± 16.2	43.0 ± 13.1
Сахарный диабет (%) <i>a</i>	41.2	56.6	41.4
Повышенное АД (%)	70.2	69.8	68.9
Гиперлипидемия (%)	78.6	66.0	81.8
Поражение периферических сосудов (%)	25.3	39.6	32.2
Курение (до и в настоящем) (%)	71.7	64.2	75.9

a = *p*<0.05. *b* = *p*<0.01. *c* = *p*<0.001 проба на ствол ЛКА, без АКШ против поражения СЛКА и АКШ.

Сокращения: АКШ = аортокоронарное шунтирование, ИМ = инфаркт миокарда, БАП = баллонная ангиопластика, СЛКА = ствол левой коронарной артерии, УНКП = усиленная наружная контрпульсация.

Большинство больных принимали статины (statins), аспирин, бета-блокаторы и нитраты. У ранее оперированных больных с поражением СЛКА значительно чаще была потребность в использовании нитратов (82.6 vs. 66.0%; *p*<0.01), применение холестеринснижающих препаратов (74.9 vs. 51.9%; *p*<0.001) чем у больных без операции.

У больных с пораженным СЛКА чаще было 3-сосудистое поражение коронарного русла (88.7 и 98.1%, соответственно, без АКШ и с таковой) чем больные без поражения СЛКА (41.9%). Ангиографические данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Стеноз коронарной артерии ≥ 70% или окклюзия шунта.

	Без поражения СЛКА n = 2,377	Поражение СЛКА, без АКШ n = 53	Поражение СЛКА, с АКШ n = 431
СЛКА	0	100	100
Передняя нисходящая артерия (ПНА)	74.3	70.6	90.1
Левая огибающая артерия (ОА)	63.0	60.8	85.0
Правая коронарная артерия (ПКА)	72.0	75.0	87.9
Шунт на ПНА	22.1	NA	18.8
Шунт на ОА	31.2	NA	30.2
Шунт на ПКА	35.2	NA	37.8

Сокращения: АКШ = аортокоронарное шунтирование, N = количество, NA = не определено.

Курс лечения и неблагоприятные эффекты

Хотя большинство пациентов полностью прошли назначенный курс УНКП, существовала незначительная тенденция к тому, что среди больных с поражением СЛКА без АКШ было меньшее количество больных, окончивших полный курс, из-за клинических событий табл. 3.

Таблица 3. Курс лечения и неблагоприятные эффекты

	Без поражения СЛКА n = 2,377	Поражение СЛКА, без АКШ N = 53	Поражение СЛКА, с АКШ n = 431
Кол-во часов (среднее)	34.3 ± 10.0	31.3 ± 11.9	34.4 ± 9.5
Завершено лечение, как было предписано (% больных)	83.9	75.5	83.4
Остановлено из-за клинического события (%)	7.9	17.0	9.5
Нестабильная стенокардия (%)	2.8	5.8	2.3
Инфаркт миокарда (%)	0.6	1.9	1.2
Застойная сердечная недостаточность (%)	1.9	3.8	2.3
АКШ	0.1	1.9	0.5
Интервенционное вмешательство	0.8	1.9	0.9
Летальный исход	0.3	1.9	0.7
Любое событие (летальный исход, ИМ, Интервенционное вмешательство, АКШ) <i>a</i>	1.7	7.6	2.5

a *p*<0.05 тест между группами с нешунтированным и нешунтированным СЛКА и без поражения СЛКА. Сокращения: N = количество, MACE = основные неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты. Другие сокращения см. таб. 1.

Клинические события включали незначительно большую частоту нестабильной стенокардии, ИМ, обострение застойной сердечной недостаточности, и летальный исход. У значительно большего количества

больных с поражением СЛКА без АКШ были неблагоприятные сердечнососудистые события (летальный исход, инфаркт миокарда, реваскуляризация) во время лечения.

Клинические исходы

Функциональный класс стенокардии по классификации Канадского общества кардиологов

ФК стенокардии уменьшился во всех группах больных, как показано на рис. 1. Также не наблюдалось значимой разницы между группами по динамике среднего количества приступов стенокардии в неделю (7.1 vs. 7.6 vs. 8.0, соответственно), количества применяемого нитроглицерина в неделю (6.6 vs. 8.9 vs. 8.1, соответственно), прекращения его приема (84.7 vs. 80.6 vs. 83.2%, соответственно).

Долгосрочные клинические исходы

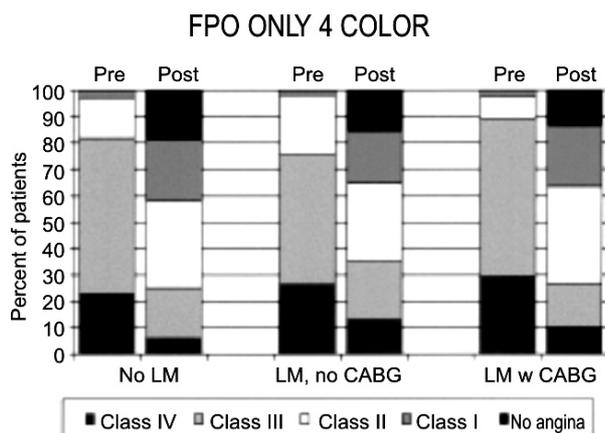


Рисунок 1. Изменения в классах стенокардии до и после УНКП. LM = левая магистральная, CABG = коронарное артериальное.

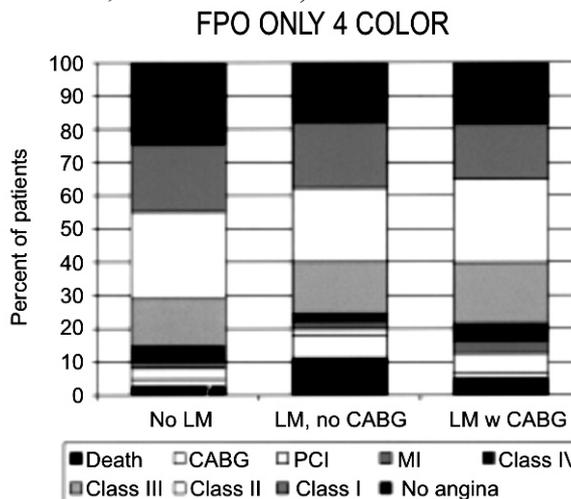


Рисунок 2. Через 5 месяцев результаты, полученные после УНКП не только оставались стабильными, но далее улучшались, так как у многих пациентов уменьшился ФК стенокардии с II - IV до I, а у некоторых стенокардия прошла. ИМ = инфаркт миокарда, PCI = чрескожное коронарное воздействие. Другие сокращения см. Рис. 1

В течение 6 месяцев после курса лечения, краткосрочные положительные результаты, наблюдаемые сразу после лечения сохранялись и даже нарастали, у многих больных ФК II-IV уменьшился до I ФК, и, кроме того, у части больных наблюдали отсутствие стенокардии, как показано на рис. 2.

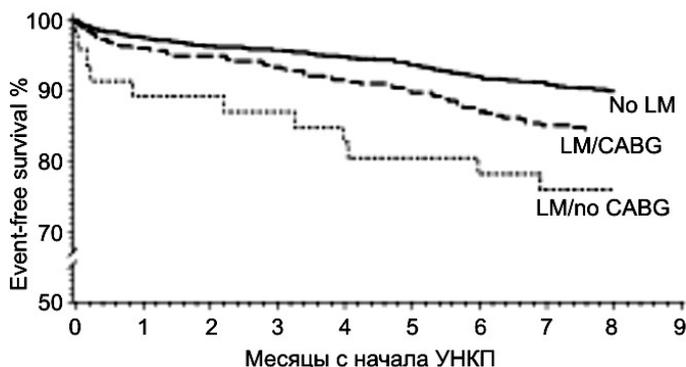


Рисунок 3. Избавление от основных неблагоприятных эффектов (летальный исход, инфаркт миокарда, реваскуляризация) с начала курса УНКП и в течение 8-месячного периода.

жизни Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) (рис. 3 и табл. 4). По MACE выявлены ранние и достоверные различия между группами. Наблюдали заметное и значимое увеличение частоты MACE в группе больных с поражением СЛКА без его шунтирования. Особенно настораживал очень высокий уровень смертности этих пациентов. Поздняя смертность у этих больных составляла 13.2% (CI 3.3–23.1), против 4.8% (CI 2.7–7.1) в группе с АКШ, и 2.8% (CI 2.1–3.5) у пациентов с ИБС и непораженным СЛКА ($p = 0.0039$ по ранговому критерию).

В дополнении к этому, продолжалось уменьшение приступов стенокардии в неделю, количества больных, принимающих нитроглицерин, и частота применения нитроглицерина, хотя по статистике не было существенных различий между группами. Через 6 месяцев количество еженедельных приступов стенокардии равнялось 4.7 vs.5.3 vs.4.6, соответственно, для группы больных без поражения СЛКА, нешунтированных и шунтированных больных с поражением СЛКА, использование нитроглицерина составляло 41.6 vs. 41.0 vs. 45.4%; а частота его приема в неделю 6,5 vs 8,2 vs 6,8.

Последовательный анализ трех групп на предмет MACE (летальный исход, ИМ, АКШ, интервенционные вмешательства) выполняли с помощью таблицы продол-

Обсуждение

Пациенты с пораженным СЛКА без его шунтирования составили 1.85% от пациентов с ИБС и 11% от пациентов с поражением СЛКА, занесенных МРП. Группы с и без шунтирования СЛКА были сопоставимыми по величине ФВ ЛЖ, более того, ее среднее значение было выше у больных без АКШ. Исключая более высокую частоту сахарного диабета у больных без АКШ (56.6 vs. 41.4%), в остальном, у группы больных без АКШ не было признаков повышенного хирургического риска. Значительно большая часть больных с поражением СЛКА без шунтирования рассматривались их лечащими врачами как потенциальные кандидаты на реваскуляризацию с помощью либо АКШ, либо интервенционным вмешательством, в сравнении с другими группами.

Причины по которым не выполняется АКШ часто зависят от больных, рекомендаций лечащих врачей, и взаимодействия больного и врача. Важно помнить, что МРП УНКП – это регистр повседневной практики, а не рандомизированное исследование с ограниченными критериями включения. Взятая из реальной практики вариабельность очень важна в оценке влияния различного опыта на исход. МРП УНКП включает разнообразные группы больных. В этом разнообразии и сильная сторона проспективного регистра, так как он отражает реальную мировую практику и опыт, а также предоставляет анализ относительных данных разных подходов. Неясно, будут ли реагировать больные со стенокардией и поражением СЛКА благоприятно в отношении симптомов, потому что по определению они имеют закупоренный проксимальный кондуит. В соответствии с гипотезой о проходимости сосудов (patent vessel hypothesis), проходимость проксимального участка необходима для передачи повышенного коронарного давления и кровотока в дистальное коронарное русло для стимуляции развития коллатералей и влияния на эндовазальную функцию. В данном аспекте, у больных с поражением СЛКА и, даже в большей степени, с поражением СЛКА без шунтирования, меньше шансов получить благоприятное влияние, чем у больных без поражения СЛКА. Однако, наблюдали сопоставимую реакцию во всех группах, оцениваемую по степени уменьшения ФК стенокардии и применении нитроглицерина. С точки зрения уменьшения стенокардии, УНКП являлась безопасной и эффективной для пациентов с и без поражения СЛКА, независимо от выполнения АКШ.

Таблица 4. Коэффициент неблагоприятных эффектов (доверительный интервал 95%) через 8 месяцев после начала УНКП

	Без поражения СЛКА n = 2,377	Поражение СЛКА, без АКШ n = 53	Поражение СЛКА, с АКШ n = 431	p Value <i>a</i> (log-rank test)
Летальный исход (%)	2.8(2.1,3.5)	13.2 (3.3, 23.1)	4.8(2.7,7.1)	0.0039
ИМ (%)	2.5(1.8,3.2)	5.0 (0.0, 11.7)	4.9(2.7,7.1)	0.83
АКШ (%)	2.3(1.7,3.0)	6.8 (2.4, 11.2)	2.0(0.6,3.4)	0.080
Интервенционное Вмешательство (%)	3.6(2.8,4.2)	4.8 (0.0, 11.4)	6.3(3.8,8.8)	0.58
Любой МАСЕ (%)	11.2(9.9,12.)	24.3 (11.8, 36.8)	15.6 (11.9, 19.3)	0.09

*a*СЛКА – ствол ЛКА, без АКШ по сравнению с поражением СЛКА с АК

Во-вторых, нас беспокоила безопасность УНКП для больных с поражением СЛКА, особенно если УНКП применялась как альтернатива реваскуляризации. Группа больных с поражением СЛКА без шунтирования состояла из больных высокого риска осложнений. Средний возраст больных составлял 71.4 года, у 56.6% был сахарный диабет, 54.4% больных перенесли в прошлом ИМ со средней ФВ ЛЖ 46.3% (ФВ ЛЖ <35% в 25%, и 41.5% больных с признаками застойной сердечной недостаточности), поражение СЛКА в сочетании с 3-сосудистым поражением коронарного русла наблюдалось у 88.7% больных, а у 81.2% был III/IV ФК стенокардии. Только 29.4% были склонны к реваскуляризации, либо с помощью БАП или АКШ. Решение о признании пациента кандидатом на реваскуляризацию принималось лечащим кардиологом. Врач принимал решение, основываясь на реальном положении дел, хорошо зная состояние и мнение пациента. В то время как первый опыт проведения УНКП показал значительное различие по комбинированным, а не индивидуальным конечным точкам, долгосрочные результаты заставляют задуматься. Долгосрочные комбинированные конечные точки МАСЕ, и, в особенности, летальные исходы, были значительно выше у пациентов с поражением СЛКА без шунтирования.

Последнее время нет исследований по медикаментозному ведению данной категории больных из-за высокого уровня смертности 15-20 %^{19,20}. И это несмотря на улучшение медикаментозной терапии, в том числе, применении статинов для уменьшения прогрессирования атеросклероза и, применении антитромбоцитарных средств уменьшающих количество тромботических эпизодов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторов, и антагонистов альдостерона при лечении дисфункции левого желудочка. С появлением стентов покрытых лекарствами четко снижающих частоту рестенозов, существует интерес в стентировании незащищенного стеноза СЛКА, особенно, у больных с высоким риском АКШ. Существующие данные периода времени до появления стентов с покрытием, демонстрирующие 100 % успех процедуры, только 9% летальность наблюдалась во время процедуры (смертность среди больных с невысоким риском АКШ соответствовала 0)²¹. Уровень смертности за период 1-6 месяцев у больных с высоким риском составлял 2%, а у больных с низким риском 2,6%. Эти показатели смертности сопоставимы с 4.6% летальностью, отмеченной в регистре CASS. Однако, частота рестеноза составлял 23%, а целевая реваскуляризация поражения была необходима в 17.4% случаях. Применение покрытых лекарством эндопротезов в будущем может оказать благоприятное воздействие на раннюю смертность, сводя к минимуму поздний рестеноз и связанные с ним заболеваемость и смертность.

Не удивительно, что долгосрочная смертность была обусловлена значительным стенозом СЛКА, известным мощным фактором определяющим выживаемость больных. Любые потенциально положительные влияния УНКП на симптомы и перфузию миокарда не могут справиться с этой определяющей анатомической проблемой. Отмечена высокая смертность среди больных группы без поражения СЛКА, несмотря на значительно увеличенную частоту реваскуляризации в обеих группах больных с поражением СЛКА.

Количество больных в группах с поражением СЛКА относительно мало. Так как поражение СЛКА – прямое показание к операции АКШ, пациенты с таким поражением коронарных сосудов и без шунтирования могут представлять группу больных, которые с нежеланием обращаются за медицинской помощью, а также меньше доверяют своим врачам и с нежеланием следуют их рекомендациям. Этот факт также мог повлиять на результаты.

Выводы

Усиленная наружная контрпульсация может выполняться безопасно и эффективно как больным с поражением СЛКА, так и без такового. Сравнимые непосредственные эффекты в отношении стенокардии наблюдались независимо от наличия поражения ствола ЛКА. Аналогично этому, больные с пораженным СЛКА, некорригированным АКШ получают некоторое преимущество в уменьшении симптомов стенокардии после УНКП в сравнении больными, у которых поражен СЛКА и выполнена его реваскуляризация с помощью АКШ. Во время активного лечения УНКП наблюдали незначительную тенденцию к большей частоте коронарных событий и реваскуляризации у больных с поражением СЛКА без его шунтирования. В долгосрочной перспективе поражение СЛКА без его шунтирования является индикатором высокой смертности и частоты конечных точек по MACE. В то время как, УНКП по-видимому, улучшает стенокардию независимо от анатомии коронарного русла, она не снижает высокую смертность, обусловленную нереваскуляризованным СЛКА.

Список литературы

1. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H, Cohn PF: Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:859–862
2. Suresh K, Simandl S, Lawson WE: Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:649–653
3. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, Abe S, Kaneko N, Sakio H: 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
4. 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
5. Lawson WE, Hui JCK, Lang G: Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology* 2000;94:31–35
6. Lawson WE, Hui JCK: Enhanced external counterpulsation for chronic myocardial ischemia. *J Crit Illness* 2000;15(11):629–636

7. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R: 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
8. 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
9. 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
10. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S: 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;50:25–32
11. 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
12. Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-Guang C, Kanda H, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S: 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
13. 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
14. Lawson W, Hui J, Guo T, Burger L, Cohn PF: Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:841–844
15. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Burger L, Jiang L, Lillis O, Soroff HS, Cohn PF: Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: Cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:271–275
16. Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS, Zhang MQ, Lawson WE, Hui JCK: A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100(18):I-832(#4390)
17. 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
18. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED, and the IEPR Investigators: The International EECP Patient Registry (IEPR): Design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435–442
19. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA: The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation* 1978;57:947–952
20. Dacosta A, Tardy B, Favre JP, Guy JM, Rachet F, Lamaud M, Barral X, Verneyre H: La pathologie du tronc coronaire gauche. *Arch Mal Coeur* 1994;87:1225–1232
21. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni J-B, Roquebert P-O, Macaluso G, Bouvier J-L, Comet B: Unprotected left main coronary artery stenting: Immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1543–1550 463

Новая модальность лечения сердечной недостаточности

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП)

Ozlem Soran, MD, FACC, FESC Cardiovascular Institute, EECР Research Laboratory, University of Pittsburg, Pittsburg, Pennsylvania.

Обзор

Сердечная недостаточность остается актуальной проблемой в Соединенных Штатах и во всем мире. Несмотря на последние достижения как в диагностике, так и в терапии, пациенты с сердечной недостаточностью до сих пор не получают достаточной помощи. Желание найти новые, более эффективные способы лечения, стимулирует ученых на поиск и изучение новых технологий. В течение последних нескольких лет, применение усиленной наружной контрпульсации для лечения больных с хронической стабильной стенокардией значительно увеличилось. Недавно было показано потенциальное значение усиленной наружной контрпульсации при сердечной недостаточности. Мы рассматриваем усиленную наружную контрпульсацию при сердечной недостаточности как новый амбулаторный способ лечения.

Проблема сердечной недостаточности в Соединенных Штатах достигла эпидемиологических масштабов и продолжает усугубляться по мере старения населения. Примерно 4,9 миллионов американцев страдают этим заболеванием, и ежегодно регистрируется 550000 новых случаев. Среди всех причин обращений в больницу 5-10% приходится на сердечную недостаточность, которая, кроме того, является основной причиной госпитализаций пожилых людей. Количество больных, выписанных на амбулаторное лечение с диагнозом сердечная недостаточность, увеличилось с 370000 в 1979 году до 999000 в 2000 году.

Следует добавить, что сердечная недостаточность является тяжелой экономической нагрузкой для бюджета США, в основном из-за необходимости повторных госпитализаций при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В 2003 году все прямые и непрямые расходы на лечение сердечной недостаточности составили 24,3 миллиарда долларов США. Новое понимание патофизиологии сердечной недостаточности как континуума, а не серии отдельных приступов, привело к осознанию того факта, что ранняя идентификация и лечение заболевания могут значительно уменьшить заболеваемость и расходы, связанные с последней.

Целью лечения сердечной недостаточности является замедление или устранение результатов ремоделирования сердца, что приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, и их качества жизни. Диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин, и в последнее время β -блокаторы – препараты, которые используются сейчас для ведения больных с сердечной недостаточности. Однако, когда-то применение блокаторов бета-адренорецепторов было противопоказано, сейчас же, их рекомендовано назначать в умеренных дозах для уменьшения симптомов сердечной недостаточности практическим руководством Американского Общества специалистов по сердечной недостаточности (HFSA).

Эффективность нового способа лечения – усиленной наружной контрпульсации (УНКП) – стали изучать при сердечной недостаточности. Хотя известно, что УНКП уменьшает симптомы стенокардии, изучение ее эффективности при сердечной недостаточности стало выполняться в последнее время. Цель этой статьи – описать значение УНКП для лечения больных сердечной недостаточностью.

ЧТО ТАКОЕ УНКП?

УНКП – это неинвазивный, амбулаторный способ лечения, заключающийся в последовательной, синхронизированной с ЭКГ компрессии нижних конечностей, которая воспроизводит гемодинамический эффект внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВБК). Однако, в отличие

от ВБК УНКП увеличивает венозный возврат крови к сердцу. Контролируемая компьютером пневматическая система надувает и сдувает несколько компрессионных манжет, обхватывающих нижние конечности и ягодицы. Триггером для надувания и сдувания манжет является зубец R на ЭКГ, которая анализируется микропроцессором. Для наблюдения за формами волн диастолического и систолического давления во время сеанса используется пальцевая плетизмография. Обычный курс лечения состоит из 35 сеансов проводимых по 1 часу в течение 7 недель.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УНКП ПРИ СТЕНОКАРДИИ В СЛУЧАЯХ ТЯЖЕЛОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показано, что применение УНКП уменьшает симптомы стенокардии и уменьшает стресс-индуцированные дефекты перфузии у больных с ИБС. Однако, увеличение венозного возврата во время УНКП может спровоцировать развитие отека легких при тяжелой дисфункции левого желудочка (ЛЖД) или декомпенсацию сердечной недостаточности, это ограничивает применение УНКП у этой категории больных. Стробек и соавт. Изучили безопасность и эффективность УНКП у больных со стенокардией и тяжелой ЛЖД (фракция выброса ЛЖ < 35%). Результаты лечения 466 больных, включенных в Международный регистр больных УНКП, из международного многоцентрового исследования УНКП при хронической стенокардии. УНКП оказалась безопасным и эффективным методом лечения стенокардии у больных с тяжелой ЛЖД, которые не рассматривались как кандидаты на реваскуляризацию с помощью операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрезкожной коронарной ангиопластики. Важно то, что наблюдали значительное уменьшение функционального класса стенокардии согласно классификации Канадского кардиологического общества, качество жизни улучшилось приблизительно на 70 % у всех больных, завершивших курс лечения. Эти положительные эффекты наблюдали независимо от степени тяжести ЛЖД, которая была у больного до курса УНКП. Положительные результаты лечения сохранялись, по крайней мере, в течение 2 лет.

Лоусон с коллегами также использовали данные Международного регистра больных УНКП чтобы изучить эффективность и безопасность УНКП для больных с застойной сердечной недостаточностью. Из 1957 больных, 548 с симптомами хронической сердечной недостаточности наблюдали в течение 6 месяцев после завершения курса УНКП. Группа больных с сердечной недостаточностью была более старшей по возрасту, стажу коронарной болезни сердца, у них чаще в анамнезе были инфаркты миокарда и процедуры реваскуляризации. Хотя декомпенсация сердечной недостаточности встречалась чаще у больных с анамнезом сердечной недостаточности, серьезные неблагоприятные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация) во время курса УНКП различались недостоверно. Функциональный класс стенокардии значительно уменьшился в 68 % случаев, одновременно с подобным улучшением качества жизни в группе больных с сердечной недостаточностью. К 6-му месяцу у больных с симптомами сердечной недостаточности сохранялось уменьшение симптомов стенокардии, однако, частота неблагоприятных конечных точек была большей. Факторами, способствующими декомпенсации и развитию сердечной недостаточности во время курса лечения УНКП, были женский пол, анамнез сердечной недостаточности, низкая ФВ ЛЖ и сахарный диабет.

Лоусон с соавт. обследовали пациентов со рефрактерной стенокардией с сохраненной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 35%) и с тяжелой дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ ≤ 35%), прошедших 35-часовой курс УНКП. Функцию сердца определяли перед первым и после последнего сеанса УНКП. В исследование включено 25 пациентов: 20 с сохраненной ФВ ЛЖ и 5 больных с дисфункцией ЛЖ. Тяжесть стенокардии уменьшилась в одинаковой степени у больных обеих групп. В группе больных с дисфункцией ЛЖ по сравнению с больными без таковой, во время курса УНКП наблюдали увеличение, ударного объема и сердечного индекса, уменьшение периферического сосудистого системного сопротивления. Результаты исследования дают основание предполагать, что УНКП может помочь больным ИБС и дисфункцией ЛЖ, в результате увеличения сердечного индекса и, косвенно, в результате снижения периферического сосудистого сопротивления.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УНКП ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Большинство данных о безопасности и эффективности УНКП при сердечной недостаточности получены в небольших исследованиях. Пилотное исследование у стабильных пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести сердечной недостаточности (II или III ФК по NYHA) и фракцией вы-

броса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 35 % показало, что УНКП безопасна для этой категории больных и не вызывает неожиданных побочных эффектов во время лечения. Многоцентровое исследование, в котором анализировались результаты лечения больных со стабильной сердечной недостаточностью (II и III ФК по NYHA) с ФВ ЛЖ < 35 %, прошедших 35-часовой курс УНКП по одному часу в день в течение 7 недель и наблюдавшихся в течение 6 месяцев после лечения, показало, что УНКП безопасна и хорошо переносится этими больными. К тому же УНКП ассоциировалась со значительным повышением переносимости физических нагрузок и функционального статуса больных, определяемым по пику поглощения кислорода и продолжительности выполняемой нагрузки, и по качеству жизни, определенному через 6 месяцев и 1 неделю после лечения УНКП. Хотя основной целью этого исследования был анализ безопасности, результаты, отражающие эффективность, предполагают, что УНКП может увеличить пиковое поглощение кислорода, продлить время переносимой нагрузки и улучшить функциональный статус больных, так же как и качество жизни. У больных наблюдали улучшение в равной степени, независимо этиологии, ишемической или неишемической, сердечной недостаточности.

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии УНКП на функцию ЛЖ у пациентов с сердечной недостаточностью, Горксан и соавт. изучили влияние УНКП на функцию ЛЖ у больных с сердечной недостаточностью II-III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ < 35 %. Максимальную силу, заданную преднагрузкой (РАМР) оценивали как относительно независимую от преднагрузки работу ЛЖ до и после лечения УНКП. Отношение давление-объем также оценивали с помощью автоматической фотоплетизмографии. Показатель РАМР вычисляли при помощи следующего уравнения:

$$\text{(давление X поток) / (конечно-диастолическая площадь)}.$$

УНКП ассоциировалась со значительным улучшением функции ЛЖ, определяемой по увеличению как РАМР, так и ФВ ЛЖ.; а также со значительным снижением частоты сердечного ритма. Более того, такие результаты сохранялись в течение 6 месяцев после завершения курса УНКП. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о том, что УНКП улучшает функцию ЛЖ у больных, страдающих сердечной недостаточностью, и может быть полезным дополнением к медикаментозному лечению.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ УНКП

Во время диастолы манжеты наполняются воздухом, последовательно начиная с икр, повышая диастолическое внутриаортальное давление и коронарное перфузионное давление. Компрессия сосудистых лож ног также увеличивает венозный возврат. Мгновенная декомпрессия всех манжет в начале систолы значительно разгружает левый желудочек, в результате снижения периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки. Последний эффект, в сочетании с повышением венозного возврата, увеличивает сердечный выброс. В конечном итоге, УНКП увеличивает венозный возврат, повышает преднагрузку, увеличивает сердечный выброс и снижает системное сосудистое сопротивление.



Рисунок 1. Механизм действия УНКП.

Исследования показали, что УНКП увеличивает количество факторов, стимулирующих ангиогенез такие, как гепатоцитарный фактор роста, эндотелиальный фактор роста, и основной фактор роста фибробласта. Усиленный диастолический поток увеличивает напряжение сдвига и стимулирует высвобождение факторов роста, которые активирует ангиогенез (Рис 1).

Урано и соавт. в дальнейшем показали, что снижение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови положительно коррелировало с величиной конечно-диастолического давления ЛЖ, отрицательно коррелировало с максимальной скоростью наполнения ЛЖ.. Они заключили, что УНКП уменьшает степень ишемии миокарда, вызванную нагрузкой, и улучшает диастолическую функцию ЛЖ у больных ИБС.

Другой возможный механизм, объясняющий механизм действия УНКП, заключается в изменении функции ЛЖ независимо от нагрузки. Горскан и др. оценили эффект УНКП на функцию ЛЖ у пациентов с сердечной недостаточностью II или III ФК и с ФВ ЛЖ <40%. Результаты показали, что лечение УНКП связано с улучшениями РАМР, независимо от преднагрузки и ФВ ЛЖ, с также со снижением частоты сердечного ритма у больных с сердечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ УПРАВЛЕНИЯ ПО САНИТАРНОМУ НАДЗОРУ ЗА КАЧЕСТВОМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И МЕДИКАМЕНТОВ США

Показания для применения УНКП, которые указаны на оборудовании УНКП, включают лечение пациентов с застойной сердечной недостаточностью, стабильной или нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, кардиогенным шоком.

КАКАЯ ГРУППА ПАЦИЕНТОВ СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЖЕТ ПОЛУЧИТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ОТ КУРСА УНКП?

1. Больные с компенсированной сердечной недостаточностью; II, III ФК по NYHA (пациенты с любыми признаками декомпенсации не должны подвергаться лечению до тех пор пока их не стабилизируют с помощью медикаментов).
2. Больные с ишемической или идиопатической кардиомиопатией.
3. Больные в стабильном состоянии с управляемыми периферическими отеками.
4. Больные с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 35%).
5. Больные с сердечной недостаточностью и другими сочетанными состояниями, которые увеличивают их хирургический риск, такие как диабет или заболевание легких.

КАК ПРОВОДИТЬ ТЕРАПИЮ УНКП ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

1. Убедитесь, что больной находится в стабильном состоянии.
2. Получите основные показатели состояния организма.
3. Выполните пульсовую оксиметрию и запишите насыщение кислородом.
4. Начните лечение УНКП. Поднимите давление до рекомендуемого уровня (приблизительно до 260 мм рт.ст.) в течение 5 минут.
5. Зарегистрируйте кривую плетизмографии во время сеанса.
6. Записывайте насыщение крови кислородом каждые 20 минут. Если ее уровень уменьшится на 3% и более от начального уровня и пациент начинает испытывать одышку или другие симптомы застоя в легких, прекратите сеанс.
7. Закончите сеанс через 60 минут после запуска устройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показывают, что УНКП – это новый многообещающий метод лечения сердечной недостаточности. УНКП показала, что может улучшать перфузию миокарда, уменьшать симптомы стенокардии, повышать переносимость нагрузок и качество жизни больных ИБС. Более того, подтверждено, что УНКП является безопасной и эффективной для больных со стенокардией и тяжелой дисфункцией ЛЖ. Вместе с тем, необходимо больше данных проспективных рандомизированных контролируемых исследований, и, тем не менее, ранние испытания предполагают, что

УНКП увеличивает переносимость физической нагрузки путем увеличения пикового поглощения кислорода и продолжительности нагрузки, улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью. В настоящее время проводится проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (Перспективная оценка УНКП при застойной сердечной недостаточности {РЕЕЧН}) чтобы подтвердить эффективность УНКП как вспомогательной терапии для больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью.

Список литературы

1. 2003 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association; 2002.
2. Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations 19 Enhanced External Counterpulsation. *CARDIOLOGY IN REVIEW* Volume 12, Number 1 January/February 2004 for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83(suppl 2A):1A–38A
3. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, et al. EECF in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 1999;22:173–178.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lawson WE, Hui JC, Oster ZH, et al. Enhanced external counterpulsation as an adjunct to revascularization in unstable angina. *Clin Cardiol.* 1997;20:178–180.
10. 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.
11. 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.
12. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECF on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833–1840.
13. Stys T, Lawson WE, Hui JCK, et al. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology.* 2001;52:653–658.
14. Holubkov R, Kennard ED, Foris JM, et al. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2002;89:1182–1186.
15. 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.
16. Strobeck JE, Reade R, Kennard ED, et al. Enhanced external counterpulsation is a safe and effective treatment for angina in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 1999;72:268.
17. Soran O, Kennard ED, Feldman AM. Does enhanced external counterpulsation reduce the refractory angina burden in patients with left ventricular dysfunction? A 2 years follow-up study. *Journal of Heart Failure.* 2002;7:259.
18. 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 EECF patient registry (IEPR). *Congest Heart Fail.* 2002;8:297–302.
19. 2002;8:297–302.

20. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, 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.
21. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, et al. What factors predict congestive heart failure during treatment of angina in patients with enhanced external
22. counterpulsation. *J Card Fail*. 2002;7(suppl 2):48–175.
23. Lawson WE, Pandey K, Hui JCK, et al. Benefit of enhanced external counterpulsation in coronary patients with left ventricular dysfunction: cardiac or peripheral effect? *J Card Fail*. 2002;8:S41–S146.
24. Soran OZ, DeMarco T, Crawford LE, et al. Safety of enhanced external counterpulsation in heart failure patients. *Circulation*. 1999;100:I-300 (#1567). © 2003 Lippincott Williams & Wilkins
25. Gorcsan J III, Crawford L, Soran OZ, et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:901–905.
26. Mandarino WA, Pinsky MR, Gorcsan J III, et al. Assessment of left ventricular contractile state by preload-adjusted maximal power using echocardiographic
27. automated border detection. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:861–868.
28. 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.
29. Michaels MD, 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.
30. Masuda D, Nohara R, Kataoka K. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2001; 104:2109.
31. Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of the enhanced external counterpulsation. *Circulation*. 1999;100:4390.
32. Qian X, Wu W, Zheng ZS. Effect on enhanced counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease. *Journal of Heart Disease*. 1999;1:769.

Усиленная наружная контрпульсация при сердечной недостаточности: дизайн исследования «Перспективная оценка влияния УНКП при сердечной недостаточности» (РЕЕСН)

Arthur M. Feldman, Md, PhD,¹ Marc A. Silver, Md,² Gary S. Francis, Md,³ Paul-andre De Lame, Md,⁴ and William W. Parmley, Md⁵

Philadelphia, Pennsylvania; Oak Lawn, Illinois; Cleveland, Ohio; Stockton, New Jersey; San Francisco, California

Резюме

Исходные данные: Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) может улучшить переносимость физических нагрузок у пациентов с ИБС; однако, возможное влияние УНКП на пациентов с сердечной недостаточностью (ХСН) и дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) остается неясным. Открытое пилотное исследование показало значительное увеличение времени переносимости нагрузки у пациентов с ХСН, прошедших курс УНКП. Основываясь на этом, было выполнено крупномасштабное, контролируемое исследование у больных со стабильной ХСН (II - III ФК по классификации NYHA и ДЛЖ).

Методы и результаты: Исследование РЕЕСН является контролируемым, рандомизированным, слепым, с параллельной группой сравнения, многоцентровым исследованием в которое включено 187 пациентов с симптоматической, но стабильной ХСН (NYHA II – III ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и было спланировано для оценки влияния УНКП на пациентов со стабильной ХСН. Медикаментозное лечение было оптимизировано для всех пациентов на основании рекомендаций Американского общества специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Society of America) (“Usual Care” – стандартное лечение (UC), а затем больные были рандомизированы в две группы лечения; UC или УНКП (35 часов в течение 7 недель).

Выводы: эффективность определяли по стандартному тредмилл - тесту (по модифицированному протоколу Naughton), с измерением пика поглощения кислорода и продолжительности нагрузки; анкетам о качестве жизни, классификации ХСН по NYHA и нейрогормональным маркерам ХСН.

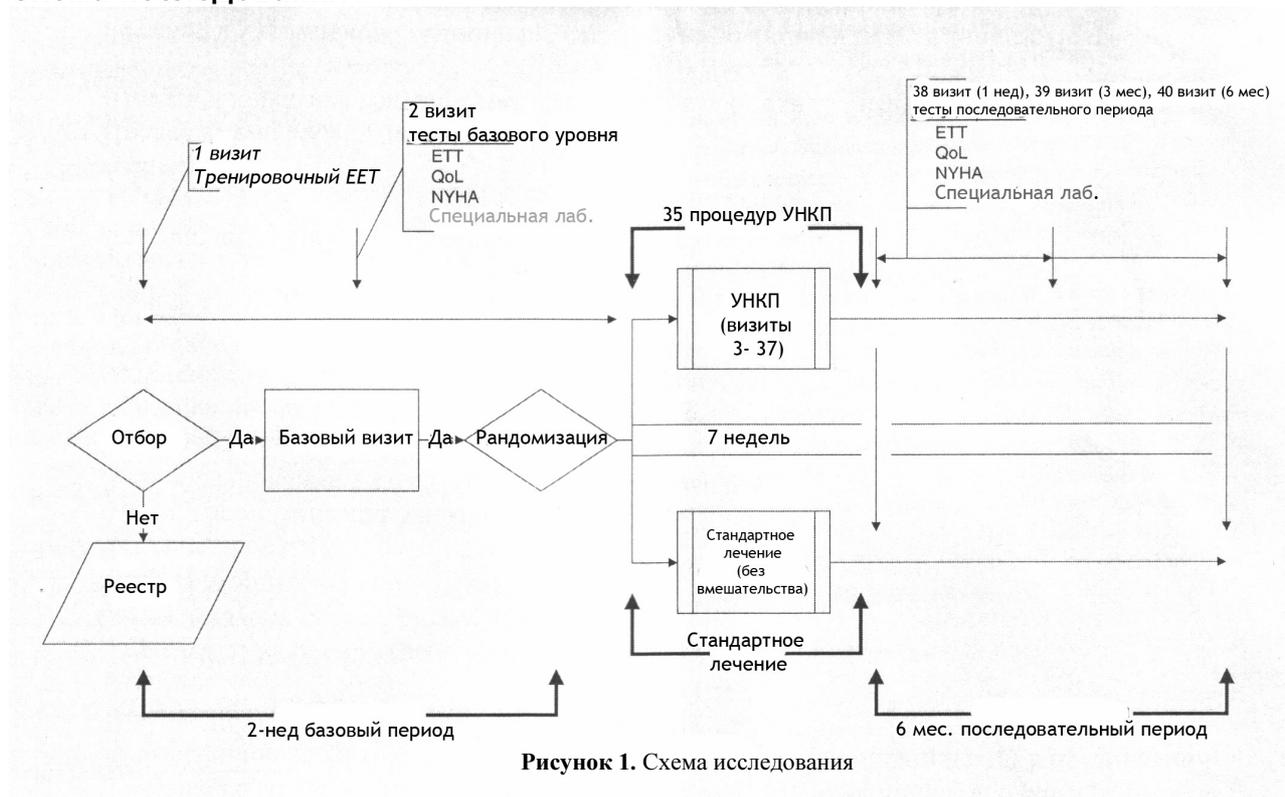
Ключевые слова: Усиленная наружная контрпульсация, сердечная недостаточность, клиническое исследование.

Сердечная недостаточность приобрела масштабы эпидемии в Соединенных Штатах, затрагивая более 5 миллионов пациентов и приводя к почти 500000 смертям ежегодно.¹ Хотя стандартные методы лечения значительно снизили годовую смертность и уровень госпитализаций, это заболевание все равно ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности.¹

В последнее время усиленная наружная контрпульсация (УНКП) улучшила переносимость нагрузок у пациентов со стенокардией и нормальной функцией левого желудочка.² Однако, регистр добровольцев, включающий более 5000 человек, дает основания для предположения, что УНКП может также помочь пациентам с нарушением функции левого желудочка.³ Более того, небольшое пилотное исследование больных с сердечной недостаточностью, вызванной как ишемической, так и неишемической дилатационной кардиомиопатией, продемонстрировало улучшение переносимости нагрузки, качества жизни и функционального статуса больных с незначительными побочными эффектами.⁴ Таким образом, чтобы проверить эффективность данного инновационного метода лечения, было спланировано исследования РЕЕСН (Перспективная оценка применения УНКП при застойной сердечной недостаточности) – слепое, рандомизированное (по методу случайной выборки), контролируемое клиническое исследование.

Данная статья описывает дизайн исследования и обсуждает его методологию.

Схема исследования



Исследование РЕЕСН спланировано для того, чтобы оценить УНКП как средство дополнения к стандартным одобренным медикаментозным методам лечения. Это слепое, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое клиническое исследование в которое включали пациентов с симптоматической ХСН (от слабой до умеренной) II-III ФК NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Субъекты исследования должны быть клинически стабильными, с минимальным или отсутствием признаков отеков, и, перед регистрацией, должны проходить лечение сердечной недостаточности в соответствии с практическим руководством Американского общества специалистов по сердечной недостаточности.⁵ До включения все кандидаты должны принимать ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы как минимум в течение 1 и 3 месяцев, соответственно, если они не противопоказаны. Соответствующие критериям пациенты рандомизируются в соотношении один к одному на УНКП (активная группа) и «стандартное лечение» (UC) (т.е., продолжение исходного лечения). Пациентов обследуют через 1 неделю, 3 и 6 месяцев после лечения в группе УНКП. Пациентов из группы UC посещают в те же временные промежутки, через 8 недель после рандомизации, чтобы все больные прошли по одной временной шкале рис. 1.

Исследование РЕЕСН проводится в соответствии с Хельсинской декларацией и соответствующими правилами. Все субъекты подписывали согласие на участие в любых процедурах исследования.

Процедуры исследования

Критерии включения обобщены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии включения

Критерии включения

Сердечная недостаточность вследствие ИБС или идиопатической ДКМП, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, определенной в течение 3 месяцев до включения.

II-III ФК ХСН по NYHA.

Способность переносить нагрузки в течение 3 минут и более, при этом нагрузка может быть ограничена только симптомами ХСН.

Клинически стабильное состояние, определяемое по отсутствию изменений в приеме лекарств, назначенных по поводу сердечной недостаточности в течение 2 недель до рандомизации.

Отек менее чем 1+, не более чем отек ступни/лодыжки

Если используется, уровень дигоксина ≤ 1.75 нанограмм/мл.

Креатинина сыворотки крови ≤ 2.5 мг/dl.

Лечение ингибиторами АПФ в течение месяца и более до
Лечение стабильной дозой бета-адреноблокаторов в течение 3 месяцев и более до регистрации

Критерии исключения

Острый коронарный синдром меньше 6 недель до регистрации

Не шунтированный ствол ЛКА со стенозом $\geq 50\%$.

АКШ < 3 месяцев, РСІ < 6 месяцев до регистрации.

Катетеризация сердца < 2 недель до регистрации.

Аритмия, которая может значительно повлиять на инициацию устройства УНКП.

ХОБЛ с объемом форсированного выдоха на 1-1-й секунде (FEV1) ≤ 1.5 л.

Клинически значимый порок сердца, острый миокардит.

ICD, если начиналось менее чем за 3 месяца до регистрации.

Тромбоз глубоких вен, трофические язвы и/или легочные эмболии, аневризм аорты.

МНО ≥ 2.5 .

Неконтролируемая гипертензия (САД ≥ 180 mmHg, ДАД ≥ 110 mmHg).

Любое медицинское, физиологическое, сознательное, социальное или юридическое условие, которое может помешать пациенту дать письменное согласие, или соответствовать требованиям исследования, в том числе необходимые временные обязательства.

Участие в любом клиническом интервенционном исследовании за последние 30 дней.

Беременные женщины, или женщины, фертильного возраста и не применяющие методы контрацепции.

Запрещенные препараты

При идиопатической кардиомиопатии: блокаторы кальциевых каналов

При ишемической кардиомиопатии: блокаторы кальциевых каналов, если прием начат < 1 месяца или прекращен < 3 месяцев до регистрации, бета - адреноблокаторы, если прием начат или прекращен < 3 месяцев до регистрации

Текущее или предстоящее лечение вводимыми инотропными веществами, в том числе добутамин

Назначение лечения

Отвечающие критериям включения больные рандомизированы координационным центром. Субъекты стратифицированы по этиологии сердечной недостаточности (ишемической или идиопатической), возрасту, полу, лечению ингибитором АПФ или блокатором АТ рецепторов, и лечением бета-адреноблокатором. Субъектам был назначен 35-часовой курс УНКП (35 процедур по 1 часу в течение 7-8 недель). При УНКП использовали три пары пневматических манжет, наложенных вокруг нижних конечностей и ягодиц. Манжеты надували последовательно вверх с началом диастолы, и во всех быстро стравливали давление в начале систолы. Определенное протоколом прилагаемое давление составляло 300 мм рт. ст., его достигали в течение 5 минут с начала сеанса. Постоянно в течение процедуры регистрируется пульсоксиметрия, и если насыщение крови кислородом падает на 4 % и более, оценивается клиническое состояние субъекта вновь. Лечение продолжали, если исследователь находил состояние пациента удовлетворительным. Субъекты, которым назначено УС, были проинструктированы сообщать исследовательскому персоналу о своем состоянии в любое время; им был назначен первый визит через 8 недель после рандомизации.

Тест на переносимость физических нагрузок

Тест на переносимость физических нагрузок является стандартным для всех принимающих участие в исследовании центров: необходимо успешно провести 2 квалификационных теста до регистрации пациентов. Субъекты проходят тестирование по модифицированному протоколу Naughton на стандартном, калиброванном тренажере «бегущая дорожка» с возможностью регистрации показателей деятельности сердца и легких.

12-канальная ЭКГ и основные показатели состояния организма регистрировали во время тредмилл-теста, постоянно измеряли поглощение кислорода. Кислород тестировали вдох-за-вдохом, затем измеряли пиковое поглощение кислорода. Пиковое поглощение кислорода (peak VO₂) определяли как потребление кислорода при максимальном уровне нагрузки, который может достигнуть данный субъект. Устанавливали критерии, для того, чтобы убедиться, что тест на нагрузку показал максимальную способность каждого субъекта, в том числе коэффициент дыхания > 1, по шкале Борга (Borg scale) 14 или более (по шкале от 6 до 20), и наблюдение анаэробного порога перед завершением упражнения. Анализы данных выполняли в центральной лаборатории.

Другие параметры

Качество жизни оценивали с помощью анкет SF-36⁶ и «Жизнь с сердечной недостаточностью, Миннесота (Minnesota Living With Heart Failure)⁷. Классификация NYHA оценивалась «вслепую» исследователем, который также врачевный осмотр при каждом визите (исходном и последующем). Подсчитываются изменения в приеме лекарств и побочные эффекты. Побочные эффекты, определенные как результаты исследования PEECH, включая ухудшение сердечной недостаточности, острые коронарные синдромы, инсульт, реанимацию после внезапной смерти и смерть, оценивались комитетом по анализу конечных клинических точек. Лабораторные тесты выбранных маркеров и стандартной безопасности проводили исходно, через 1 неделю и через 6 месяцев после лечения.

Слепой метод

Члены персонала, ответственные за оценку субъектов исследования исходно и при последующих визитах «ослеплены» в отношении назначенного лечебного режима, как и различные центральные лаборатории. Каждое учреждение, принимающее участие в исследовании, обязано назначить исследователя «вслепую» до начала исследования. Файлы исследования также организованы таким образом, чтобы сохранить «ослепление». Другой персонал, в том числе координаторы исследования, определен как «открытые исследователи». Координаторы исследования контролируют соответствие процедурам исследования, в том числе «слепому» методу. Открытые исследователи отвечают за диспансеризацию до и после лечения, за оценку побочных эффектов, за предоставление необходимой медицинской помощи. Между «ослепленным» персоналом и субъектами исследования не должно происходить прямого контакта за пределами процесса оценки. Центральные лаборатории, в частности центральная лаборатория по оценке физических нагрузок, не имеют информации об учреждении, субъекте, очередности тестов на нагрузку. Субъекты, которым назначена УНКП, наблюдаются ежедневно во время периода лечения, в отличие от тех, кто проходит УС. Чтобы исключить влияние этого фактора на интерпретируемость результатов исследования, и убедиться, что все субъекты исследования в смысле получения медицинской помощи равнозначны, координаторы исследования воздерживаются от добровольных медицинских советов пациентам в группе УНКП. Координаторы исследования также еженедельно связываются с пациентами группы УС, чтобы дать им возможность рассказать о своем состоянии и поддерживать связь с персоналом исследования. Пациенты также проинформированы о том, что нельзя давать информацию исследователю о их принадлежности к группе.

Статистика

Первичной временной точкой для проведения анализа будут 6 месяцев. Вторичный анализ будет проводиться, чтобы оценить изменения по сравнению с исходным уровнем через 1 неделю и через 3 месяца после завершения процедур. Все статистические тесты будут двусторонние с уровнем значимости 0.05, если не утверждается иного.

Параметры эффективности

Параметры эффективности включают процент субъектов с увеличением пикового VO_2 по крайней мере на 1.25 мл/мин/кг, и процент субъектов с увеличением продолжительности переносимых нагрузок по крайней мере на 60 секунд, по сравнению с исходным уровнем. Вторичные параметры состоят из изменения пикового VO_2 , продолжительности переносимых нагрузок, субмаксимальных параметров физической нагрузки, по шкале качества жизни и класса NYHA, циркулирующих маркеров, выбранных сердечно-сосудистых лекарств и в частоте сердечно-сосудистых приступов.

Аналитические методы

Для анализа эффективности первичная популяция будет популяцией пациентов, которых намеревались лечить. Вторичный анализ будет проведен на популяции, занесенной в протокол. Пациенты, выпавшие из исследования будут рассматриваться двояко. Первичный анализ будет проведен на данных, перенесенных со всех последующих визитов (анализ перенесенного последнего осмотра). Вторичный анализ не заменит недостающих данных (анализ наблюдаемого дела).

Для качественных переменных параметры эффективности будут анализироваться с помощью критерия Cochran-Mantel-Haenszel, выверенного для исследователя. Непрерывные переменные будут анализироваться с помощью дисперсионного анализа, где лечение – главный эффект, а исследователь – коэффициент блокировки. Лечение по взаимодействию с исследователем будет проверяться на уровне значимости 0.1, и, если обнаружится, что оно значимо, то природа взаимодействия будет изучаться далее. Если окажется, что предположения об однородности дисперсии или нормальности не подтвердятся, вместо дисперсионного анализа будут использоваться непараметрические критерии. Сравнения лечения по двум основным параметрам (пиковый VO₂ и продолжительность нагрузки) будут производиться по закрытому методу испытания Hochberg, с контролем суммарной погрешности типа один на 0,05. Вторичный анализ с использованием глобального метода проверки O'Brien будет произведен на изменениях по сравнению с исходным уровнем пикового VO₂, продолжительности нагрузки и качества жизни (по итоговым показателям по SF-36 и «Minnesota Living With Heart Failure»).

Численность выборки и сила результатов

Численность выборки составляет 72 пациента в группе, что позволит дать 90% мощность результатов для статистически значимой разницы при уровне значимости 0.025, предполагая что 60% субъектов, проходящих лечение УНКП достигнут увеличение пикового VO₂ по крайней мере на 1.25 мл/мин/кг по сравнению с 30% пациентов УС. Такая численность выборки дает 90% силы для определения статистически значимой разницы между ЕЕСР и УС в увеличении продолжительности нагрузки, предполагая, что 50% пациентов УНКП достигнут увеличение продолжительности нагрузки, по крайней мере, на 60 секунд, по сравнению с 20% пациентов УС. Рассчитывая на уровень отсева 20%, в группу будет зарегистрировано около 90 пациентов.

Организация исследования

Управляющий комитет наблюдает за общим направлением исследования и управляет проектом с клинической и научной точки зрения. Координационный центр обеспечивает ежедневное наблюдение за всеми аспектами этого многоцентрового исследования, в том числе за процессом рандомизации, сбора и обработки данных, контролем учреждений. Централизованные лаборатории используются для тестирования на нагрузку, лабораторных тестов безопасности и циркуляционных маркеров. Контрольная комиссия по безопасности данных наблюдает за всеми аспектами безопасности исследования. В случае появления побочных эффектов, которые исследователь считает серьезными, комиссия должна быть уведомлена немедленно. Комиссия в этом случае может порекомендовать внести изменения в протокол или прекратить лечение отдельных пациентов, и она устанавливает правила, согласно которым исследование может быть прекращено из соображений безопасности. Независимый комитет по клиническим результатам Комитет по анализу конечных клинических результатов классифицирует информацию о побочных эффектах в клинические исходы, и эта классификация уже просматривается контролером клиники перед тем, как быть внесенной в базу данных.

Дискуссия

При разработке исследования РЕЕСН было важно решить, какова будет подходящая стратегия лечения для пациентов контрольной группы. В более ранних исследованиях УНКП при лечении пациентов с ИБС (например, MUST-ЕЕСР),² “контрольные” пациенты получали фиктивное лечение УНКП («фиктивное» здесь – условно оптимальная контрпульсация с прилагаемым давлением в 75 мм рт.ст., что недостаточно для снижения постнагрузки). Однако, полагалось, что фиктивная УНКП была противопоказана пациентам с сердечной недостаточностью.

Во-первых, из-за того, что фиктивная УНКП повышала венозный возврат в правые отделы сердца без сопутствующего снижения постнагрузки, имелся потенциальный риск возникновения симптомов сердечной недостаточности правых отделов сердца или легочного отека.

Во-вторых, из-за большей осведомленности пациентов о процедуре УНКП и доступности информации для общества на соответствующих веб-сайтах, пациенты, скорее всего, смогли бы распознать, получают ли они полноценную терапию, или фиктивную. И, наконец, исследования предположили, что даже надувание под невысоким давлением может вызвать изменения в сосудистой функции и активизации тромбоцитов, приводя тем самым к некоторым благотворным результатам при условно оптимальном уровне надувания. В результате этих открытий, в качестве контрольной группы стали использовать группу с УС. Однако данный подход требует тщательного «ослепления» группы исследователей.

Проблема, созданная выбором группы УС в качестве контрольной популяции для исследования РЕЕСН, подняла массу вопросов, сходных с теми, которые возникли при планировании недавних исследований, оценивающих эффективность устройств для пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе ресинхронизирующую терапию и имплантируемые сердечные дефибрилляторы.⁸

Однако, в отличие от исследований, оценивающих эффективность имплантируемых устройств, мы «ослепили» исследователей на предмет рандомизации по лечению каждого пациента, отделив клиническую группу, которая обеспечивала утвержденную протоколом оценку исследования, от группы врачей, предоставляющих ежедневную медицинскую помощь пациентам. Сделать это было намного сложнее с пациентами, получавшими лечение с помощью устройств, так как у каждого пациента имелся характерный хирургический шрам. В многоцентровых исследованиях устройств, первичным предполагаемым клиническим результатом были смертность и госпитализация – объективные результаты, на которые не могли оказать влияние врачи-исследователи. В отличие от этого, результаты исследования РЕЕСН требовали вклада врачей или могли подвергнуться воздействию неустраняемого смещения из-за вмешательства персонала исследования во время теста на нагрузку, поэтому необходим был более выгодный протокол «ослепления». Однако, схема исследования не может гарантировать, что пациенты не будут информировать исследователя об их принадлежности к группе; или частые визиты к врачу могут вызвать эффект плацебо: оба эти факта могут повлиять на результаты исследования. Следовательно, мы с большой осторожностью будем интерпретировать данные исследования. К тому же, чтобы предотвратить возможные отклонения, мы будем осторожно оценивать вторичные клиническими результатами как часть общей оценки данного исследования. Вторичные результаты будут включать изменения в медицинском лечении и в проявлении нейрогормональных маркеров, таким образом давая нам объективные данные, на которые не должен влиять эффект плацебо – особенно за последовательный период в 6 мес.

И последнее, о чем мы беспокоились, это то, что пациенты, не проходящие лечение УНКП, казалось бы не получали никаких результатов из-за участия в РЕЕСН. Однако, мы тщательно проверяли каждого пациента до регистрации на предмет, того, что его/ее лечение было оптимизировано (т.е. они получали все рекомендованные руководством препараты для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью).⁵ Более того, каждый пациент группы УС часто посещал врача, и с ним/ней регулярно связывалась медицинская сестра (эти стратегии ведения пациентов обнаружили значительное положительное воздействие на пациентов с сердечной недостаточностью). Таким образом, пациенты, зарегистрированные в группу УС, получали такую медицинскую помощь, которая объективно лучше чем та, которую они получали вне исследования.

Таким образом, РЕЕСН – это многоцентровое, рандомизированное, слепое, контролируемое исследование, оценивающее влияние УНКП в качестве вспомогательного метода лечения пациентов с сердечной недостаточностью, в результате ИБС или ДКМП. РЕЕСН было спланировано для обеспечения независимой оценки эффективности УНКП в улучшения качества жизни группы пациентов с слабыми и умеренными симптомами сердечной недостаточности, появляющимися, несмотря, на оптимальное медицинское лечение. Важные составные элементы исследования РЕЕСН включают: рандомизацию, применение объективных первичных результатов «ослепление» врачей исследователей, независимость и «ослепление» центральных лабораторий, строгий отбор субъектов по критериям, и оптимизация УС.

Список литературы

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2004 update. Dallas (TX): American Heart Association; 2003.
2. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan 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;33:1833–40.
3. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, Strobeck J, Feldman AM. 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.
4. Soran O, Fleishman B, Demarco T, Grossman W, Schneider VM, Manzo K, et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8:204–8.

5. Heart Failure Society of America (HFSA). HFSA practice guidelines: HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–62.
6. Ware JE. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston (MA): Nimrod Press; 1993.
7. 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: 1017–25.
8. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, for the COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6:276–85.

Усиленная наружная контрпульсация: клиническое улучшение без электрофизиологической коррекции

Charles A. Henrikson, M.D., and Nisha Chandra-Strobos, M.D.

Из Департамента медицины, Медицинские учреждения Джона Хопкинса, Балтимор, штат Мэриленд

Резюме. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) кроме улучшения коронарного кровотока и увеличения времени до наступления ишемии, неинвазивно, изменяет гемодинамику у пациентов с тяжелой ИБС. Другие способы лечения, которые изменяют гемодинамику, например, баллонная вальвулопластика, устройства вспомогательного кровообращения, достижение фармакологической блокады ренин-ангиотензиновой системы, способствуют электрофизиологическому ремоделированию, о чем свидетельствует изменение интервала QT.

Методы. Обследовали 28 больных, завершивших 7 недельный курс УНКП (35 ч.) чтобы выяснить, приводит ли этот способ лечения к электрофизиологическому ремоделированию.

Результаты. У всех больных был II-III ФК стенокардии, с доказанной визуализирующими методами ишемией, и тяжелое течение и неоперабельная ИБС. Из 28 больных, среднего возраста 62 ± 13 лет ($M \pm SD$), 78% были мужского пола, 46% страдали сахарным диабетом, 82% артериальной гипертонией, 60% перенесли ангиопластику и 67% перенесли АКШ. Средняя ФВ ЛЖ составила 44% (диапазон 25-60%). После УНКП, у большинства больных (82%) уменьшился ФК стенокардии, по крайней мере, на один полный класс. У большинства больных было нарушение проводимости: средняя продолжительность QRS = 105 ± 19 мс. Нужно отметить, что не выявлено значимого изменения ЧСС, продолжительности интервалов PR, QRS, или QT_c до и после УНКП как у клинически «отвечающих», так и у «не отвечающих» пациентов. Анализ реакции на УНКП в зависимости от величины ФВ ЛЖ, или реваскуляризации, также, не показал заметных различий параметров ЭКГ (все P = NS).

Выводы. В то время как УНКП остается эффективным способом лечения больных с тяжелой ИБС, она не вызывает электрического ремоделирования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, усиленная наружная контрпульсация, электрокардиограмма, электрофизиология.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) неинвазивно улучшает коронарный кровоток и увеличивает время до наступления ишемии у пациентов с тяжелой ИБС.^{1,2} УНКП значительно увеличивает преднагрузку сердца и снижает его постнагрузку, что приводит к повышению доставки кислорода к миокарду во время процедуры.³ Механизмы действия УНКП активно изучаются, большинство исследований сфокусированы на развитии коллатералей⁴ или улучшении эндотелиальной функции.⁵

Проводящая система сердца повреждается с возрастом, из-за ИБС и сердечной недостаточности. Увеличение продолжительности QRS комплекса и увеличение интервала QT являются важными индикаторами риска внезапной смерти больных с сердечной недостаточностью и ИБС.⁶ Первичная ангиопластика,⁷ блокаторы АТ рецепторов,⁸ и ингибиторы АПФ,^{9,10} баллонная вальвулопластика,^{11,12} и вспомогательные устройства поддержки левого желудочка, изменяют продолжительность интервала QT. Любое из перечисленных вмешательств изменяет нагрузку на сердце и интервал QT, что, вероятнее всего, является результатом ответной реакции на «сокращение-возбуждение», то есть механического напряжения, ведущего к изменению потенциала действия мембраны и последовательного изменения реполяризации.¹⁴

УНКП вызывает значимые изменения гемодинамики, подобные тем, которые возникают вследствие выше описанных вмешательств. Однако, исследования на предмет возможного электрофизиологического воздействия УНКП не проводились. По аналогии с другими вмешательствами, изменяющими гемодинамику и электрофизиологические параметры, мы выдвинули гипотезу, что УНКП может привести к электрическому ремоделированию проводящей системы сердца, что может быть отражено изменениями на поверхностной ЭКГ, что может служить индикатором клинической реакции, и обозначить прежде не известный положительный эффект УНКП.

МЕТОДЫ

У всех больных был II—III ФК стенокардии, с доказанной визуализирующими методами ишемией, тяжелое течение и неоперабельная ИБС. Больные были направлены на курс УНКП терапевтами или кардиологами. УНКП проводилась стандартной методикой: 35 одночасовых процедур в течение 7 недель, во время которых пневматические манжеты, наложенные вокруг ног и нижней части живота, надуваются и сдуваются во время диастолы при давлении 0,4 фунтов на кв. дюйм (psi) (181,44 г на 2,5 см). Сигнал для начала сдувания/надувания манжет может быть настроен вручную, чтобы максимизировать диастолическое усиление, определяемого по кривой пальцевой плетизмограммы. Комиссия по надзору Медицинского центра Johns Hopkins Bayview одобрила проведение исследования.

Мы изучили поверхностные электрокардиограммы больных, направленных на УНКП. Наиболее поздние ЭКГ, зарегистрированные до УНКП (в пределах 6 недель до начала лечения), сравнивали с ЭКГ, зарегистрированными сразу после завершения курса УНКП. Пациенты исключались, если у них были: ритм ЭКС, мерцание или трепетание предсердий, если ЭКГ была недоступна, или если они не завершали полный курс УНКП. Стандартная клиническая интерпретация использовалась при расшифровке ЭКГ, а интервалы RR, PR, QRS, и QT имели свое обычное значение. Корректированный интервал QT вычислили по методу Базетта (Bazett's method) ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$).

Оценка реакции на лечение УНКП проводилась кардиологом, отвечающим за программу УНКП, и терапевтами. Она основывалась на показаниях самих пациентов о переносимости физических нагрузок, использовании нитроглицерина и, если это было возможно, по данным нагрузочного стресс-теста.

В качестве основной первичной точки мы взяли интервал QT_c , и предположили, что исходное его средняя продолжительность равна 420 мсек со стандартным отклонением 25 мсек. Принимая уровень значимости за $p < 0.05$, нам следовало бы включить в исследование 25 больных, для того чтобы иметь мощность исследования в 80%, и определить разницу продолжительности QT_c до и после лечения в 20 мсек. Данные представлены как $M \pm SD$. Данные анализировались с помощью программного обеспечения Stata 8 (Stata Corporation). Сравнение данных до и после УНКП производилось по парному t -критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 28 больных. Их исходные характеристики представлены в таблице 1. Все пациенты имели прогрессирующую ИБС, а большинство перенесли инфаркт миокарда и процедуры реваскуляризации: чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ПТСА) и/или аортокоронарное шунтирование (АКШ); у 12 из 28 (43%) больных было снижение ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$). Большинство больных положительно ответили на УНКП (уменьшение ФК класса стенокардии более чем на 1). У пяти из 29 (17%) наблюдали меньшую динамику, их рассматривали как «не отвечающие» ("nonresponders").

Обобщенные результаты поверхностных ЭКГ представлены на рисунке 1. У большинства больных исходно было нарушение проводимости сердца: средняя продолжительность QRS комплекса = 105 ± 19 мсек. Нужно отметить, что не наблюдали значительного изменения ЧСС, продолжительности интервалов PR, QRS, или QT_c до и после УНКП как у клинически «отвечающих» больных, так и у «не отвечающих».

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных (n = 28)

Параметры	% или среднее значение
Возраст	62 ± 13 лет
Пол	22 (79%) муж
Раса	5 (18%) Афроамериканцы 21 (75%) Европейцы 2 (7%) другие
АГ	25 (82%)
Сахарный диабет	13 (46%)
Гиперхолестеринемия	27 (96%)

Курение в настоящее время	2 (7%)
ИМ в прошлом	22 (79%)
Интервенционное вмешательство	17 (61%)
АКШ	19 (68%)
ДА последней реваскуляризации	61 ± 65 месяцев
ФВ ЛЖ	44 ± 11 %
Применяемые медикаменты:	
Ингибитор АПФ	22 (79%)
Аспирин	28(100%)
Бета-адреноблокатор	28(100%)
Клопидогрель	16 (57%)
Кумадин	2 (7%)
Липидснижающие препараты	26 (95%)
Пролонгированные нитраты	25 (82%)
Нитроглицерин сублингвальный	24 (86%)

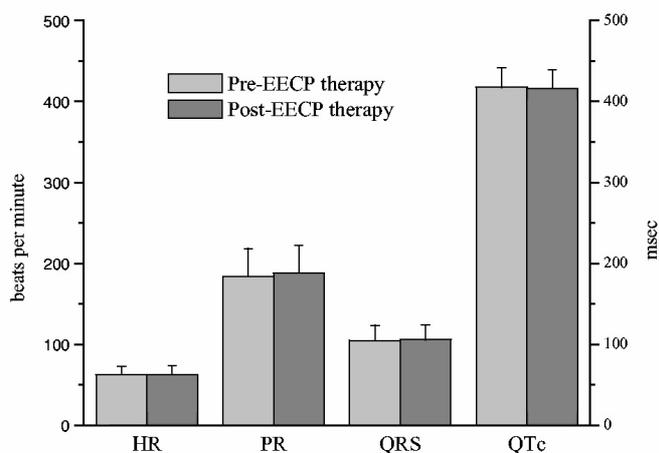


Рисунок 1. Электрокардиографические параметры до и после УНКП. Данные отображены как $M \pm SD$. HR = частота сердечного ритма, интервалы PR, QRS, и QT_c имеют свои обычные значения, определенные по поверхностной ЭКГ.

На рисунке 2 показаны индивидуальные изменения интервала QT_c для каждого больного. При анализе в зависимости от реакции на УНКП, ФВ ЛЖ или реваскуляризации, не удалось обнаружить заметных различий параметров ЭКГ (все $P = NS$) (Таблица 2).

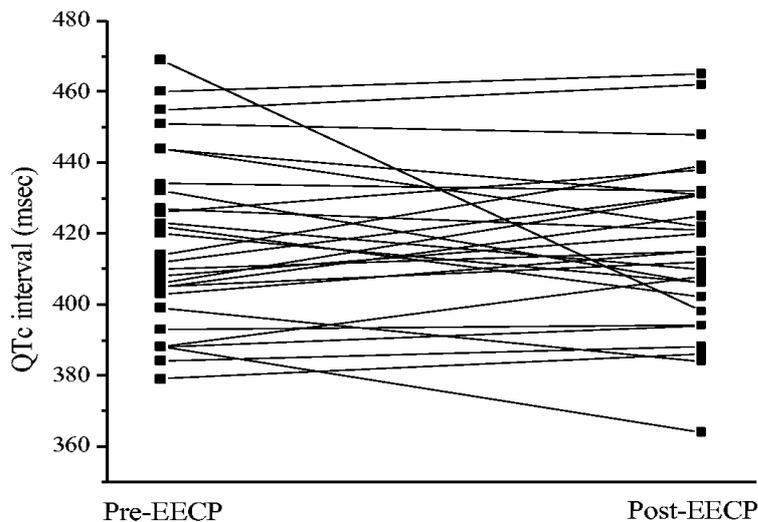


Рисунок 2. Значения интервалов QT_c до и после УНКП. Интервалы QT_c изображены для каждого больного до и после УНКП.

Несмотря на отсутствие изменений параметров ЭКГ в результате УНКП, выявили некоторые отличия при анализе в различных подгруппах. Как показано в табл. 2, у больных с более низкой ФВ ЛЖ были более продолжительные интервалы PR и QRS до ЕЕСР, а также более высокая ЧСС после УНКП. Кроме того, у больных с отсутствием устойчивой реакции на УНКП, была выше ЧСС после лечения в сравнении с теми, у кого реакция на УНКП была хорошая.

Таблица 2. Анализ подгрупп.

Table 2. Subgroup Analysis

	HR (beats/min)		PR (ms)		QRS (ms)		QTc (ms)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Clinical response to EECР								
≥1 class (n = 23)	61 ± 10	60 ± 9	179 ± 32	190 ± 35	106 ± 18	107 ± 18	418 ± 24	417 ± 25
<1 class (n = 5)	70 ± 10	72 ± 15 ^a	205 ± 40	179 ± 27	98 ± 24	98 ± 19	415 ± 27	413 ± 14
Ejection fraction								
>40% (n = 16)	61 ± 11	59 ± 10	172 ± 23	180 ± 26	98 ± 13	102 ± 15	410 ± 17	410 ± 19
<40% (n = 12)	64 ± 10	68 ± 11 ^b	201 ± 42 ^b	199 ± 41	114 ± 22 ^b	111 ± 22	427 ± 30	424 ± 27
History of revascularization								
Yes (n = 23)	62 ± 10	62 ± 10	182 ± 31	190 ± 34	106 ± 18	107 ± 19	419 ± 25	416 ± 25
No (n = 5)	65 ± 11	67 ± 17	193 ± 52	174 ± 74	99 ± 23	100 ± 19	411 ± 22	417 ± 20

^aP < 0.05 при сравнении с уменьшением ФК стенокардии >1; ^bP < 0.05 при сравнения с ФВ ЛЖ > 40%, P > 0.05 для всех других сравнений.

Pre – до; Post – после; *Clinical response* – клиническая реакция; *Ejection fraction* – фракция выброса; *History of revascularization* – история реваскуляризации

ОБСУЖДЕНИЕ

УНКП резко увеличивает коронарный кровоток, уменьшает симптомы ИБС, снижает потребность в нитроглицерине, увеличивает время до депрессии сегмента ST во время стресс-тестов, улучшает перфузию миокарда по данным радионуклидной скintiграфии и улучшает периферическую эндотелиальную реактивность.^{3,15-18} Выраженное гемодинамическое воздействие УНКП подобно влиянию внутриаортальной баллонной контрпульсации.¹⁹ Несмотря на эти данные, до сих пор не удалось определить долгосрочные механизмы, лежащие в основе благоприятного влияния УНКП.²⁻⁵ Известно, что повышение напряжения сдвига улучшает эндотелиальную функцию¹⁸, а так как УНКП повышает напряжение сдвига, то это может отчасти способствовать благоприятному воздействию УНКП на сердце и периферические артерии. Однако, только напряжением сдвига невозможно объяснить все воздействия УНКП.⁴⁻⁵ Следовательно, рассматриваются несколько направлений исследований, чтобы лучше определить другие механизмы, которые могут лежать в основе долгосрочных благоприятных результатов, отмеченных у таких больных.^{2,5}

Тяжелая ИБС, с ограниченной возможностью реваскуляризации, до сих пор остается единственным показанием к выполнению курса УНКП, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и программой "Медикэр".²⁰ У таких больных часто встречается нарушение проводимости, на что указывают расширение QRS комплекса, удлинение интервала QT, или различные степени блокады сердца, что наблюдается в любой популяции больных с ИБС.⁶ В общем, нарушение проводимости является следствием ИБС: ишемия проводящей системы приводит к ремоделированию и замедлению проводимости.

УНКП вызывает резкие изменения гемодинамики, в том числе повышение преднагрузки и снижение постнагрузки.³ Изучения хронических изменений гемодинамики после УНКП не проводилось. Однако, улучшение клинического течения, вызываемого УНКП, сохраняется до 5 лет.²¹ Другие способы лечения, которые резко изменяют гемодинамику, влияют и на параметры поверхностной ЭКГ.¹⁴ Чрескожная вальвулопластика у детей с врожденным пороком сердца приводит к удлинению интервала QT_c во время процедур, затрагивающих аортальный или клапан легочной артерии.^{11,12} Процедуры на аортальном клапане обычно приводят к снижению постнагрузки, в то время как манипуляции на клапане легочной артерии имеют более сложный гемодинамический эффект. Изучая несколько пациентов, которым было установлено вспомогательное устройство левого желудочка (LVAD), Хардинг и соавт.¹³ обнаружили, что QRS комплекс сужался, тогда как QT сначала удлинялся, а затем укорачивался. Они расценили этот эффект как результат выраженной разгрузки сердца с помощью LVAD, и подтвердили это при исследовании потенциала действия эксплантного сердца. Фармакологические средства, блокирующие ренин-ангиотензинную систему, со временем приводят к укорочению интервала QT_c.⁸⁻¹⁰ Хотя эти лекарства имеют бесчисленные воздействия, снижение постнагрузки наиболее очевидно. Однако, другие средства, которые могут воздействовать на проводящую систему сердца, не влияют на параметры ЭКГ. Ни заместительная терапия эстрогенами²², ни дополнение омега-3 жирных кислот²³ не влияют на параметры

ЭКГ. Кроме того, исследования на животных показали, что увеличение преднагрузки приводит к укорочению потенциала действия, что аналогично укорочению интервала QT.²⁴

Учитывая бесчисленное количество вмешательств, которые могут вызывать как удлинение, так и укорочение интервала QT_c, мы предприняли данное исследование, чтобы определить, влияет ли УНКП на продолжительность интервала QT_c. В предыдущих клинических исследованиях, ранее описанных, получается, что уменьшение постнагрузки ведет к укорочению интервала QT_c, в то время как воздействие на преднагрузку меньше влияет электрические процессы. В исследованиях на собаках, однако, отмечалось значительное уменьшение интервала QT_c по мере повышения преднагрузки. Учитывая уменьшение постнагрузки, и резкое и значительное увеличение преднагрузки, продемонстрированные Михаэлем и др. (Michaels et al.³)(на 17 и 66 мм рт.ст. соответственно), мы выдвинули гипотезу, что УНКП может привести к изменению как интервала QT_c, так и других параметров поверхностной ЭКГ. Мы аргументировали это тем, что УНКП может привести к «обратному» электрофизиологическому ремоделированию, с укорочением QRS комплекса, укорочением интервала QT, и возможно, укорочением интервала PR. Однако, в данной выборке из 28 пациентов, наша гипотеза не нашла подтверждения.

Почему мы не отметили изменений интервала QT_c или других параметров поверхностной ЭКГ? Во-первых, наша популяция в основном состояла из больных с ИБС, а не с сердечной недостаточностью (хотя некоторые из пациентов имели (контролируемую лекарствами) сердечную недостаточность и низкую ФВ ЛЖ). Возможно, что степень электрического ремоделирования сердца, которую можно увидеть на поверхностной ЭКГ, легче получить, при дилатации сердца или во время нагрузок, как например в случае с больными, ожидающими трансплантацию, или с тяжелым пороком сердца, и гемодинамические изменения могут быть более выражены в случаях, с выраженной сердечной недостаточностью.

Реакция на УНКП различается у больных, а причины этого остаются не ясными.^{5,20} В настоящем исследовании, у больных с выраженной реакцией на УНКП была меньшая ЧСС в сравнении с теми, у которых реакции не наблюдалось табл. 2. В то же время все больные принимали бета-адреноблокаторы, и у тех, у которых отмечалась высокая ЧСС, вероятно, не достигали оптимальной блокады бета-адренорецепторов. Эти результаты позволяют предположить, что соответствующая блокада бета-адренорецепторов может быть необходима для эффективности УНКП.

Хотя УНКП, по всей видимости, и не приводит к электрофизиологическому ремоделированию, определяемому по поверхностной ЭКГ, полученные результаты способствуют пониманию физиологических аспектов этого нового метода лечения и служат доказательством того, что УНКП остается эффективным способом лечения тяжелой ИБС, УНКП не способствует ранней электрическому ремоделированию, определенному по поверхностной ЭКГ.

Список литературы

1. Beller GA. A review of enhanced external counterpulsation clinical trials. Clin Cardiol 2002;25: II6-II10.
2. Bonetti PO, Holmes DR, Lerman A, et al. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease. What's behind the curtain? J Am Coll Cardiol 2003;41:1918-1925.
3. 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.
4. Cohn PF. EECF—New data on possible mechanisms of action. Eur Heart J 2001;22:1363-1364.
5. Feldman AM. Enhanced external counterpulsation: Mechanism of action. Clin Cardiol 2002; 25: III-III15.
6. Moss AJ, Faddl Y, Zareba W, et al. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. Am J Cardiol 2001;88:516-520.
7. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;37:44-50.
8. Oikarinen L, Nieminen MS, Toivonen L, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to regression of echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) study. Am Heart J 2003; 145:919-925.

9. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002;90:1107-1112.
10. Kassotis J, Mongwa M, Reddy CV. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on QT dispersion post acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:843-848.
11. Levine JH, Guarnieri T, Kadish AH, et al. Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction-excitation feedback in humans. *Circulation* 1988;77:70-77.
12. Martin GR, Stanger P. Transient prolongation of the QTc interval after balloon valvuloplasty and angioplasty in children. *Am J Cardiol* 1986;58:1233-1235.
13. Harding JD, Piacentino V III, Gaughan JP, et al. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure. *Circulation* 2001; 104: 1241-1247.
14. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982;50:757-766.
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;33:1833-1840.
16. 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.
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. 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.
19. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:1139-1141, A9.
20. Lawson WE. Current use of enhanced external counterpulsation and patient selection. *Clin Cardiol* 2002;25:II16-II21.
21. 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.
22. Vrtovec B, Starc V, Meden-Vrtovec H. The effect of estrogen replacement therapy on ventricular repolarization dynamics in healthy postmenopausal women. *J Electrocardiol* 2001;34:277-283.
23. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, et al. (N-3) fatty acids do not affect electrocardiographic characteristics of healthy men and women. *J Nutr* 2002; 132:3051-3054.
24. Lerman BB, Burkhoff D, Yue DT, et al. Mechano-electrical feedback: Independent role of preload and contractility in modulation of canine ventricular excitability. *J Clin Invest* 1985; 76: 1843-1850.

Влияние усиленной наружной контрпульсации на гемодинамику и ее механизмы

Связь с нейрогуморальными факторами

Isao Taguchi, MD; Kenichi Ogawa, MD; Tomoaki Kanaya, MD; Ryuko Matsuda, MD*;
Hideyo Kuga, MD; Masatoshi Nakatsugawa, MD

Исходные данные. Изучена взаимосвязь гемодинамических эффектов усиленной наружной контрпульсации (УНКП) и их механизмов с нейрогуморальными факторами у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Методы и результаты. 24 пациента с ОИМ обследованы до, во время и после УНКП в течение 60 мин. Измеряли следующие показатели: частоту сердечного ритма (ЧСС), давление в правом предсердии (ДПП), давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) и сердечный индекс (СИ). В дополнение, в каждом временном отрезке определяли концентрацию нейрогуморальных факторов. ЧСС не изменялась во время УНКП. Однако, ДПП и ДЗЛА значительно увеличивались, СИ достоверно увеличивался во время и после УНКП. Концентрация в крови предсердного натрийуретического пептида (ANP) была значительно повышена через 15 и 60 мин. после начала УНКП, однако концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) не изменилась. Концентрация ренина, альдостерона и катехоламинов также осталась неизменной.

Выводы. Лечение с помощью УНКП привело к повышению преднагрузки из-за увеличения венозного возврата крови, следовательно, в результате этого повысился СИ. У больных с ОИМ, УНКП привела к повышению концентрации ANP в крови, но не повлияла на концентрацию BNP, исходя из чего, можно предположить, что повышение концентрации ANP при неизменном BNP является важным механизмом действия УНКП. (*Circ J* 2004; 68: 1030–1034)

Ключевые слова: Острый инфаркт миокарда, усиленная наружная контрпульсация, нейрогормональные факторы.

Усиленная наружная контрпульсация – это неинвазивный способ поддержки кровообращения, приводящий к увеличению диастолического усиления и систолической разгрузке. В Соединенных Штатах сообщали^(2,3) об эффективности данного способа лечения стенокардии, его эффективность была доказана в результате крупномасштабного клинического испытания.⁽⁴⁾ В результате исследования пришли к выводу, что увеличение коронарного кровотока в результате УНКП происходит в основном благодаря диастолическому усилению, аналогичному при внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБП), однако УНКП также влияет и на венозный возврат крови. УНКП можно применять незамедлительно, а так как это неинвазивный метод лечения, отсутствует риск кровотечения или инфекции, что является огромным преимуществом по сравнению с ВАБП^{5,6}. Ожидается, что УНКП поможет улучшить кровообращение у больных с острой сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом. Ранее мы сообщали, что у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) УНКП вызывала диастолическое усиление, по аналогии с ВАБП, но в отличие от нее, также повышала преднагрузку и сердечный индекс (СИ).⁷ В данном исследовании мы применяли УНКП у пациентов с ОИМ и оценивали изменения как гемодинамических эффектов, так и нейрогуморальных факторов, чтобы изучить механизм влияния УНКП на функцию левого желудочка.

Методы

Вошедшая в исследование популяция

Предметом исследования стали 24 пациента (20 мужчин, 4 женщины) с ОИМ, с успешной реперфузионной терапией (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) в течение 12 ч от начала болезни табл. 1. Все пациенты были в стабильном состоянии в течение 48-72 ч после начала и до предпола-

гаемого времени перевода из коронарного блока. Критериями исключения были острая сердечная недостаточность III ФК и выше по Киллипу, концентрация креатинина 20 мг/дл или выше, и облитерирующий атеросклероз. Также из исследования были исключены 4 пациента, которые жаловались на вибрацию, вызванную УНКП, и не могли перенести 60 –минутный сеанс лечения.

Таблица 1. Характеристика больных

Возраст(M ± SD), годы	61±8
Мужчины	20 (83.3%)
Пораженная коронарная артерия LAD	15 (67.5%)
LCX	2 (8.3%)
RCA	7 (29.2%)
Максимальная активность КФК Ед/л (U/L)	3,100±2,469
ФВ ЛЖ	50.6±10.0%
ФК по Киллипу при поступлении	
I	19 (79.2%)
II	5 (20.8%)
III	0
IV	0

LAD – передняя нисходящая артерия; LCX –левая огибающая артерия; RCA – правая коронарная артерия; КФК - креатинфосфокиназа;ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ

Все больные дали письменное информированное согласие. Так как лечения и устройство (ЕЕСР; Vasomedical Inc, США) не компенсировалось медицинской страховкой, то одобрение от наблюдательной комиссии больницы было получено. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией.

Mechanism of Enhanced External Counterpulsation

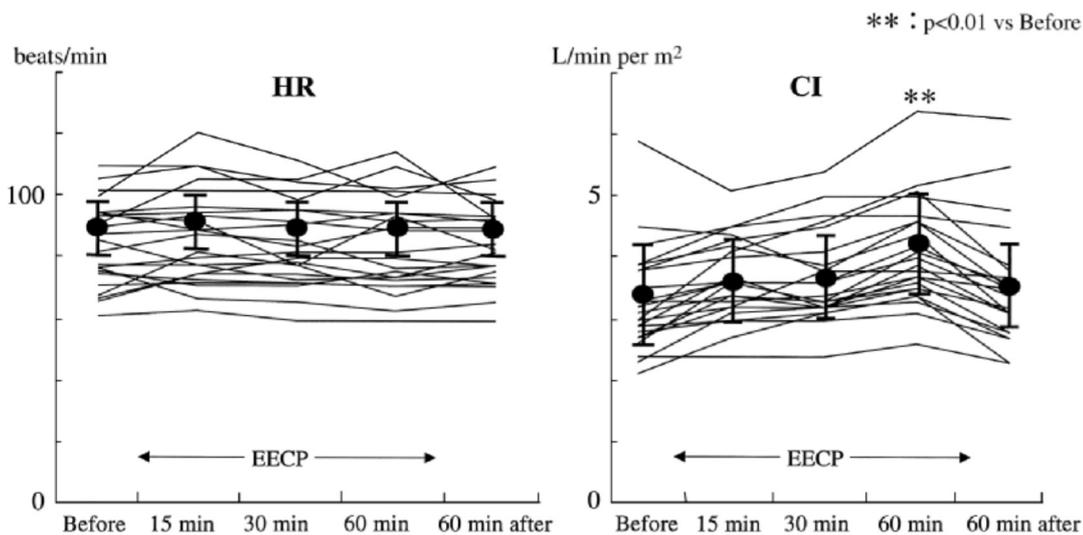


Рисунок 1. Средняя ЧСС (HR) не изменилась после сеанса УНКП, а величина СИ значительно увеличилась через 60 мин процедуры ($p < 0,01$).

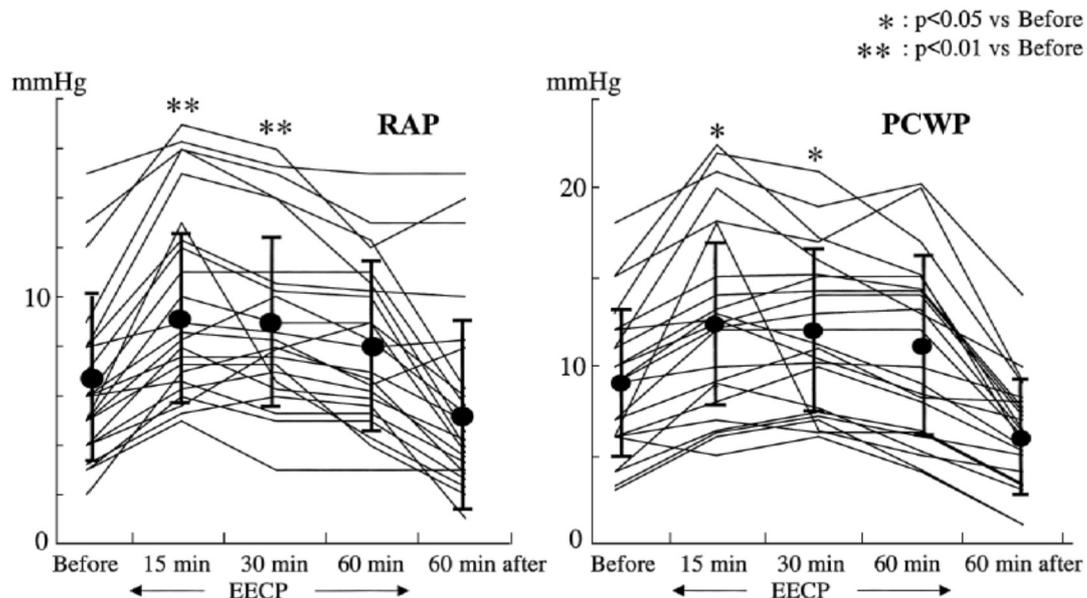


Рисунок 2. ДПП (слева) значительно повышалось через 15 и 30 мин УНКП в сравнении с контрольной точкой ($p < 0.01$) и снижалось через 60 мин завершения процедуры. ДЗЛА (справа) в группе пациентов УНКП повышалось через 15 и 30 минх после начала процедуры и снижалось через 60 мин после ее завершения.

Протокол исследования

Все пациенты перенесли 60 мин. сеанс УНКП. До, во время (на 15, 30 и 60 мин после начала сеанса) и через 60 мин после лечения последовательно измерялись следующие гемодинамические и нейрогормональные факторы. Гемодинамические показатели ЧСС, ДПП, ДЗДА и СИ измерялись с помощью катетера Свана-Ганца. Образцы артериальной крови забирались и центрифугировались. Образцы сыворотки и плазмы хранились при температуре -20°C до выполнения радиоиммунологического определения ANP, BNP, ренина и альдостерона, и выполнения высокожидкостной хроматографии для определения допамина и норадреналина.

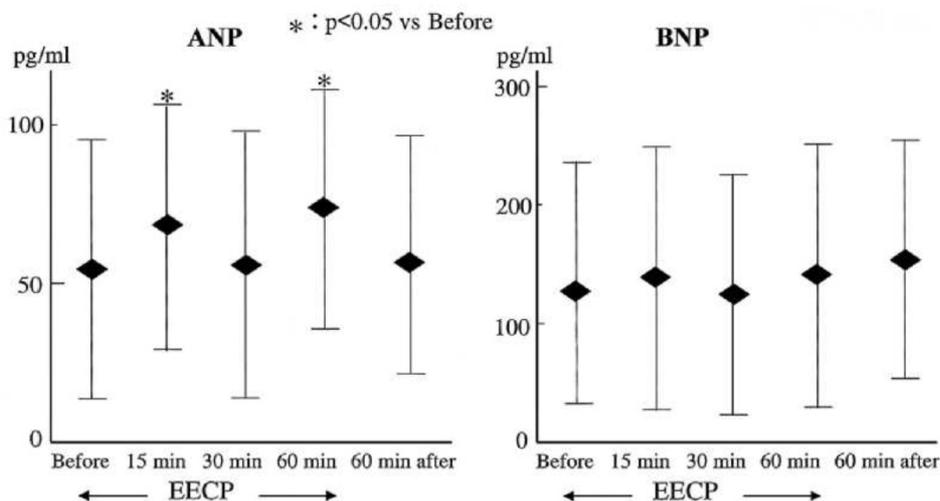


Рисунок 3. The mean concentration of atrial natriuretic peptide (ANP; Left) was significantly increased at 15 and 60 min after starting enhanced external counterpulsation (EECP) treatment whereas the mean concentration of BNP (Right) did not change significantly.

Зондирование сердца выполнено при поступлении (острая стадия) и в подострую стадию болезни на 13-16-й день. Чтобы оценить ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ выполняли левую вентрикулографию, показатели рассчитывали по методу площадь - длина. Кроме того, измеряли конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДД ЛЖ) с помощью датчика давления, введенного в левый желудочек через катетер.

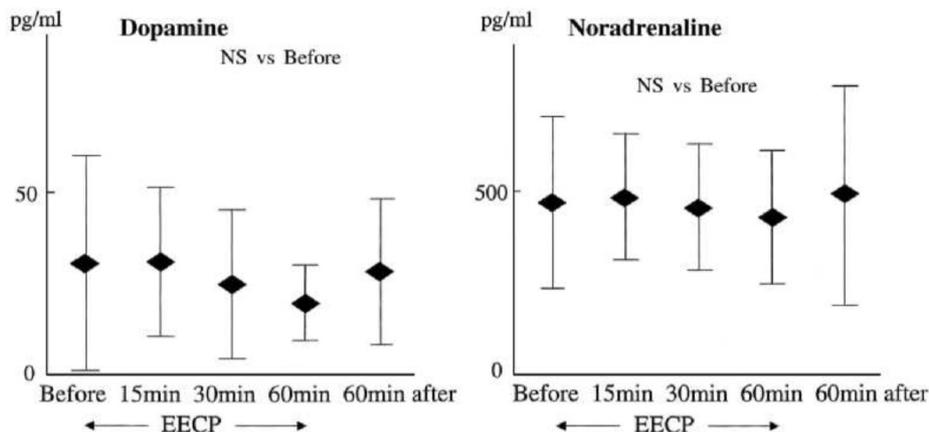


Рисунок 4. The mean concentrations of dopamine (Left) and noradrenaline (Right) did not change significantly after enhanced external counterpulsation (EECP) treatment.

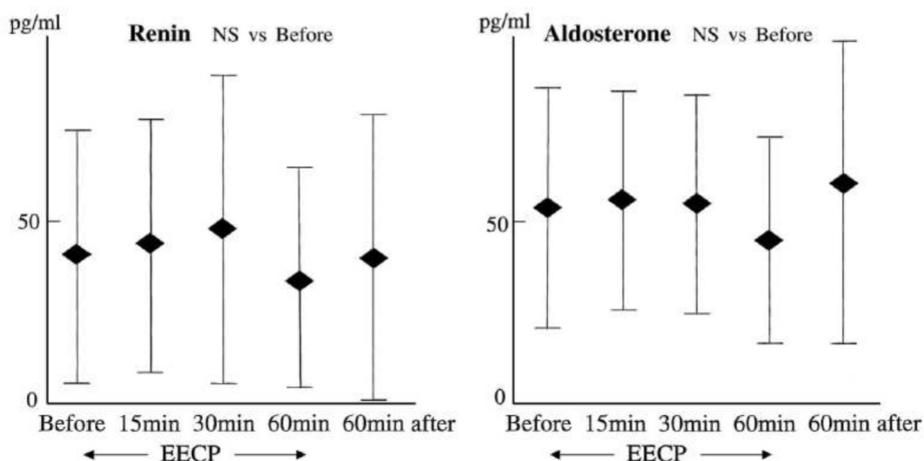


Рисунок 5. The mean concentrations of renin (Left) and aldosterone (Right) did not change after enhanced external counterpulsation (EECP) treatment.

Статистический анализ

Измеренные и вычисленные значения представлены как средние величины \pm стандартное отклонение. Изменения в каждом значении по отношению к состоянию до проведения сеанса проверялись по парному критерию Стьюдента, а различия с $p < 0.05$ считались достоверными.

Результаты

Гемодинамика

На исходную ЧСС 90 ± 8 уд./мин УНКП не повлияла. СИ постепенно увеличивался с 3.3 ± 0.8 л/мин* m^2 перед сеансом до 4.1 ± 0.8 л/мин * m^2 к 60-й минуте процедуры УНКП, что было значимым ($p < 0.01$); после процедуры УНКП СИ рис.1. ДПП составляло 6.4 ± 3.3 мм рт.ст. до процедуры и 9.8 ± 4.0 мм рт.ст. на 15-й минуте после начала УНКП, показывая значимое увеличение ($p < 0.01$), после процедуры оно снижалось. ДЗЛА составляло 8.9 ± 4.0 мм рт.ст. до процедуры и 12.6 ± 5.3 мм рт.ст. на 15-й минуте после начала процедуры УНКП ($p < 0.05$); после процедуры оно снижалось рис. 2.

Нейрогуморальные факторы

Концентрация в крови ANP составляла 54 ± 42 pg/мл до процедуры и значительно увеличивалась до 68 ± 46 pg/мл на 15-й минуте после начала УНКП. После этого концентрация кратковременно снижалась и затем увеличивалась до 70 ± 46 pg/мл на 60-й мин после начала УНКП, однако через 60 мин после завершения УНКП концентрация ANP в крови опять снижалась. Значения концентрации BNP были следующими: 129 ± 118 , 127 ± 117 и 135 ± 120 pg/мл, до процедуры, и на 30-й и 60-й мин после начала, и через 60 мин после УНКП изменений также не было рис. 3. Концентрация допамина, норадrenalина, ренина и альдостерона до процедуры составляла 30 ± 27 , 472 ± 231 , 40.9 ± 35.0 and

54±33pg/мл, соответственно, без значимых изменений во время или после процедуры УНКП рис. 4,5.

Функция левого желудочка

ФВ ЛЖ и КДИ ЛЖ составляли 50.6±10.0% и 59.3± 3.7мл/м², соответственно, в острой стадии (во время госпитализации) и не изменялись во время подострой стадии ИМ. КДД ЛЖ составляло 18.6±1.6 мм рт.ст. в острую стадию болезни, однако, в подострой стадии оно значительно снижалось до 13.8±6.4 мм рт.ст. табл.2.

Обсуждение

Ранее мы сообщали, что УНКП повышает сердечный выброс, но не могли в достаточной мере объяснить этот механизм.⁷ В настоящем исследовании, мы определили участие нейрогуморальных факторов в эффекте УНКП. Обнаружилось значительное увеличение концентрации ANP в крови на 15-й минуте после начала УНКП, сопровождающееся увеличением ДПП и ДЗЛА, исходя из чего, можно предположить, что УНКП повышает венозный возврат крови, приводя к повышению нагрузке на предсердие. ДПП и ДЗЛА, являясь показателями преднагрузки, повышались на ранней стадии сеанса УНКП, и, постепенно снижались и возвращались до уровня, который был до процедуры. Результаты данного исследования показывают, что УНКП повышает СИ, не изменяя ЧСС. Верифицировано диуретическое и сосудорасширяющее действие ANP, а ингибирующее влияние на симпатическую нервную и ренин-ангиотензиновую систему. Ранее сообщалось о том, что УНКП имеет протективный эффект на миокард у больных с ОИМ,⁸ и основываясь на эти а, также результаты нашего исследования, мы полагаем, что в основе механизма изменения функции сердца лежит увеличение объема мочи, вследствие увеличения почечного кровотока, вызванного увеличением венозного возврата, наряду с воздействием на минутный сердечный выброс, а также прямого диуретического и сосудорасширяющего воздействия ANP.

Таблица 2. Изменения функции левого желудочка после УНКП

	Острая фаза	Подострая фаза	Значение p
ФВ ЛЖ (%)	50.6±10.0	54.2±10.8	NS
КДИ (мл/м ²)	59.3±3.7	58.2±2.3	NS
КДД ЛЖ (мм рт.ст.)	18.6±1.6	13.8±6.4	<0.05

ЕЕСР - УНКП; ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка;

КДИ ЛЖ - индекс конечно-диастолического объема левого желудочка;

КДД ЛЖ - конечно-диастолическое давление левого желудочка.

Факт, того что УНКП повышает СИ наряду со значительным увеличением концентрации ANP, в отличие от BNP, очень интересен. Повышение ANP указывает на повышенную предсердную преднагрузку, в то время как, BNP является прогностическим фактором у пациентов с ОИМ, и его повышение свидетельствует об увеличении преднагрузки на левый желудочек, что ассоциируется с ухудшением его функции.⁹ Таким образом, процедура УНКП значительно повышала предсердную, а не преднагрузку на левый желудочек, а нейрогуморальные факторы, такие как ANP могут сыграть важную роль а гемодинамических изменениях, происходящих во время процедуры УНКП. Кроме того, увеличенная концентрация нейрогуморальных факторов, таких как допамин, норадреналин, ренин и альдостерон также указывает на ухудшение функции ЛЖ, а отсутствие значительных изменений в концентрации BNP показывает, что УНКП не имеет неблагоприятных эффектов на гемодинамику. Из-за увеличения концентрации ANP и улучшения функции ЛЖ подавляется выработка BNP. Мы не включали пациентов с застойной сердечной недостаточностью, и ни у одного из пациентов не было нарастания левожелудочковой недостаточности по классификации ФК Киллипа.

В настоящем исследовании концентрация ANP дважды достигала пиков (на 15-й и 60-й минутах) после начала процедуры УНКП, а на 30-й минуте она уменьшалась, что дает основания предполагать, наличие временного промежутка между секрецией и продукцией ANP на ранней стадии лечения УНКП.

Что касается функции ЛЖ в подострую стадию, то ФВ ЛЖ и КДИ ЛЖ оставались неизменными, а КДД ЛЖ значительно снижалось и практически возвращалось к нормальному уровню. Эти данные рассматриваются как результат лечения медикаментами и естественного процесса выздоровления, при усло-

вии, что отсутствуют побочные эффекты от применения УНКП и что УНКП может применяться для лечения пациентов с сердечной недостаточностью или ОИМ.

УНКП была разработана приблизительно 30 лет назад,¹⁰⁻¹² в то же самое время, как и ВАБП,³¹ и ожидалось, что она станет не только менее инвазивным способом лечения, но также будет иметь ту же степень эффективности влияния на гемодинамику. Однако результатов клинических исследований УНКП тогда было недостаточно, и они значительно различались,¹⁴ так как не доставало единообразия в применяемых устройствах и существовал недостаточный уровень технического развития. В последствие аппарат для УНКП был усовершенствован, и удалось получить лучшие результаты. Для того, чтобы уменьшить дискомфорт пациента, проводилась дальнейшая модернизация аппаратов для УНКП.

Многоцентровые исследования в США показали, что лечение УНКП уменьшает симптомы и повышает продолжительность нагрузки у пациентов с хронической стабильной стенокардией, и таким образом, подтвердили эффективность УНКП.^{4,17-19} Недавно, Стис соавт.²⁰ и другие исследователи применяли радиоизотопное исследование для оценки результатов УНКП и показали, что УНКП улучшает кровоток в зонах миокарда перфузируемых стенозированной коронарной артерией у 83 % больных. Урано и соавт. показали, что УНКП уменьшает не только дилатацию ЛЖ, но также увеличивает коронарный кровоток,²³ а также оказалось, что УНКП положительно влияет на течение сердечной недостаточности, которая ранее считалась противопоказанием к УНКП.²⁴ Результаты настоящего исследования вносят значительный вклад в объяснение механизмов влияния УНКП. В настоящее время, УНКП не применяется для лечения пациентов с острым коронарным синдромом, но как показало наше исследование УНКП лучше, чем ВАБП увеличивает минутный сердечный выброс, и может быть эффективна при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом правого желудочка. Кроме того, УНКП может действовать лучше, чем ВАБП при лечении пациентов с острой окклюзией после АКШ или интервенционного вмешательства, так как УНКП – это неинвазивный способ лечения, он может быть использован немедленно, и он вызывает большее диастолическое усиление, чем ВАБП.^{25,26}

Ограничения в исследовании

Круг обследованных больных был ограничен пациентами со стабильной гемодинамикой, так как данное исследование являлось первым в данном направлении. Повышение преднагрузки после УНКП может усугубить застой в легких у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Для того, чтобы оценить эффективность УНКП как средства поддержки кровообращения у пациентов с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом, необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

УНКП у больных с ОИМ, увеличивала преднагрузку вследствие увеличения венозного возврата, увеличивала концентрацию ANP в крови и СИ. Концентрации BNP, ренина, альдостерона и катехоламина в крови не изменялись. Эти результаты показывают, что УНКП может оказать существенную помощь в улучшении функции сердца у пациентов с ОИМ.

Список литературы

1. Zheng ZS, Yu LQ, Cai SR, Kambic H, Li TM, Ma H, et al. New sequential external counterpulsation for the treatment of acute myocardial infarction. *Artif Organs* 1984; 8: 470-477.
2. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kaydan DS, Sasvary D, et al. Efficacy of enhanced external counter-pulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 859-862.
3. 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.
4. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, MacKieman 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.
5. Shiraishi R, Okazaki Y, Naito K, Itoh T. Perforation of the descending aorta by the tip of an intra-aortic balloon pump catheter. *Circ J* 2002; 66: 423-424.
6. Hikosaka T, Ito K, Takuji T, Zen K, Adachi Y, Kato S, et al. Surgical removal of intra-aortic balloon catheter with fractured nitinol central lumen: A case report. *Circ J* 2002; 66: 419-422.
7. Taguchi I, Ogawa K, Kaneko N, Oida A, Abe S, Sakio H. 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.
8. Kuga H, Ogawa K, Oida A, Taguchi I, Nakatsugawa M, Kaneko N, et al. Administration of atrial natri-

- uretic peptide attenuates reperfusion phenomena and preserves left ventricular regional wall motion after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 443-448.
9. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentration predicts survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1656-1661.
 10. Denis C, Moreno JR, Hall DP, Crosz C, Ross SM, Wesolowski SA, et al. Studies on external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1963; 9: 186—191.
 11. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WL. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in aorta: A mechanical assistance to failing circulation. *Am Heart J* 1962; 63: 669-675.
 12. Osbom JJ, Main FB, Gerbode FL. Circulatory support by leg or airway pulses in experimental mitral insufficiency. *Circulation* 1963; 28(Suppl):781.
 13. Osbom JJ, Russi M, Selez S, Bramson ML, Gerbode FL. Circulatory assistance by external pulsed pressures. *Am J Med Electronics* 1964; **111**: 87-90.
 14. Soroff HS, Hui J, Giron F. Current status of external counterpulsation. *Crit Care Clin* 1986; 2: 277-295.
 15. Leuptow RM, Karlen JM, Kamm RD, Shapiro AH. Circulatory model studies of external cardiac assist by counterpulsation. *Cardiovasc Res* 1981; 15: 443-455.
 16. Cohen LS, Mullins CB, Mitchell JH, Alsobrook HD. Sequenced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 1973; 32: 656-666.
 17. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, MacKieman T, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continues 12 months after treatment: A substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Invest Med* 2002; 50: 25-32.
 18. Com PF. External counterpulsation for the treatment of myocardial ischemia. *Heart Dis* 1999; 1: 221-225.
 19. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED. The International EECF Patient Registry (IEPR): Design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001; 24: 435-442.
 20. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, Fleishman B, Manzo K, Strobac JE, 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.
 21. Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-Guang C, Sasayama S. 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.
 22. 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.
 23. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohata 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.
 24. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, Kelsey SF, Strobac JE, Soran O, 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.
 25. 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.
 26. Lawson WE, Hui JC, Guo T, Burger L, Cohn PF. Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998; 21: 841-844.

Усиленная наружная контрпульсация не изменяет жесткость артерий у больных со стенокардией

Frances Dockery, M.d., Chakravarthi Rajkumar, Ph.d., Christopher J. Bulpitt, M.d., Roger J. Hall, M.d.,* Jens Peder Bagger, M.d.*

Section of Geriatric Medicine and *Department of Cardiology, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, U.K.

Резюме

Исходные данные. УНКП – это неинвазивный способ лечения стенокардии, который резко повышает диастолическое давление и снижает постнагрузку. Однако, механизм продолжительного клинически благоприятного воздействия УНКП неизвестен.

Гипотеза. Целью исследования было определить влияние УНКП на жесткость артериальной стенки.

Методы. В исследовании принимали участие 22 мужчины и 1 женщина со стенокардией (возраст 63.6 ± 6.7 лет, $M \pm SD$). Их обследовали до и после 35-часового курса УНКП в течение 7 недель. Мы измеряли скорость пульсовой волны (PWV) между лучевой и сонной артерией (C-R), а индекс аортального усиления (AI) был выведен из формы волны лучевой и сонной артерий при помощи аппланационной тонометрии. Семнадцать больных обследованы с помощью тредмил-теста до и после 7 недель УНКП.

Результаты. После лечения УНКП, несмотря на значительные улучшения показателей тредмил-теста и уменьшения систолического и диастолического АД, не наблюдали значительных изменений параметров артериальной ригидности. Средняя C-R PWV составляла 8.4 ± 0.8 м/с исходно и 8.0 ± 1.2 м/с после 7 недель УНКП, среднее изменение: -0.4 . 95% доверительный интервал (CI): $-1.0, +0.2$, $p=0.17$. Средний индекс AI лучевой артерии был $25.7 \pm 10.4\%$ до и $24.6 \pm 10.8\%$ после, среднее изменение: $+1.1\%$, 95% CI: $-2.3, +4.5$, $p=0.53$. AI внутренней сонной артерии был 31.5% до и 28.7% после: среднее изменение: -0.5 , интерквартильная широта: $-9.5, +3.5$, $p=0.32$. Девятнадцать больных обследованы через 6 месяцев; ни АД, ни артериальная подвижность не отличались от исходных показателей.

Выводы. Усиленная наружная контрпульсация не изменяет значимо жесткость артериальной стенки. Кроме, начального снижения АД, продолжительный клинический благоприятный результат, вызванный этим методом лечения, едва ли связан с изменениями механических свойств стенок артериальных сосудов.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, ригидность артерий, гемодинамика, индекс усиления.

Введение

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это эффективный, неинвазивный метод лечения рефрактерной стенокардии, который приводит к уменьшению ишемии миокарда и повышению переносимости физических нагрузок.¹⁻³ Результаты лечения могут сохраняться в течение 5 лет.⁴ Существует некоторая неопределенность относительно точных механизмов как краткосрочного, так и долгосрочного клинически благоприятных эффектов, вызванных УНКП. Исследования, выполненные и выполняемые в настоящее время, в основном посвящены изучению центральных эффектов; может ли наблюдаться стимуляция коллатерального кровотока в результате диастолического усиления и высвобождения ангиогенных факторов роста.⁵⁻⁷ Урано и соавт. продемонстрировали улучшение диастолического наполнения левого желудочка после УНКП.³ Улучшение коронарной⁷ и, как показано

недавно, периферической эндотелиальной функции наблюдали в течение 1 месяца после курса лечения.⁸ Диастолическая функция левого желудочка и эндотелиальная функция связаны с жесткостью артерий,⁹⁻¹⁰ но до сегодняшнего дня, ни одно исследование не изучало влияние УНКП на жесткость магистральных артерий. Для измерения жесткости артерий или комплайенса существует множество неинвазивных методов, включающих скорость пульсовой волны (PWV) и анализ пульсовой волны.¹¹ Пульсовая волна быстрее проходит в менее эластичной артерии, отсюда и более высокая PWV. Анализ пульсовой волны позволяет измерить усиление пика систолического давления (показатель augmentation [AI]) благодаря периферическому отражению волны. Скорость отражения волны определяется, по крайней мере, частично, PWV в аорте и в магистральной артерии. Повышение жесткости артерии увеличивает пульсовое давление, вызывая повышенную нагрузку на левый желудочек и уменьшение коронарной перфузии.¹²⁻¹³

Как показало время, аортальная PWV является независимым маркером смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у гипертоников,¹⁴ а лучевая и аортальная PWV связаны со степенью тяжести ИБС.¹⁵⁻¹⁶ Важно отметить, что ригидность артерий может измениться под влиянием нескольких факторов, включая физические нагрузки и антигипертензивные препараты.^{17,18} Мы предположили, что повторяющаяся контрпульсация может оказать выраженное положительное влияние на ригидность стенок артерий, что могло бы способствовать длительному клиническому результату вызванному УНКП. Поэтому мы измеряли жесткость артерий в группе больных со стабильной стенокардией до и после курса УНКП.

Методы

Данная работа была побочным продуктом клинического исследования, изучавшего влияние УНКП на добутамин-индуцированные нарушения локальной сократимости в группе 26 больных (методы и результаты описаны ранее).¹⁹

Вкратце, в исследование включены не отобранные больные, обратившиеся в больницу с рефрактерной стабильной стенокардией II-IV ФК, у которых были противопоказания к реваскуляризации или сами отказались от нее. Из 26 больных, которым выполнена стресс-ЭхоКГ с добутамином,¹⁹ 23 согласились на измерение жесткости артерий до и после УНКП. Также были включены два пациента с результатами о УНКП и ригидности артерий, но не прошедшие стресс-ЭхоКГ; таким образом, общее число больных 25 человек. У всех была ИБС, подтвержденная ангиографически, и/или перенесенным ИМ. Критериями исключения были ИМ или реваскуляризации (АКШ или баллонная ангиопластика) в последние 3 месяца, нестабильная стенокардия, аортальная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, явная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, неконтролируемая гипертония (САД > 180 или ДАД > 110 мм рт.ст.), аневризма аорты, тяжелое поражение периферических сосудов, тромбоз глубоких вен, нарушение кожного покрова нижних конечностей, геморрагический диатез. Исследование было одобрено региональным комитетом по этике, все пациенты дали письменное согласие.

Процедура проведения Усиленной наружной контрпульсации

Устройство УНКП (Vasomedical, Inc, Westbury, N. Y., USA) описывается в других источниках.² Если коротко, то оно состоит из воздушного компрессора, компьютерного стола оператора, трех манжет под давлением и процедурного стола. Манжеты надуваются под давлением 300 mmHg последовательно от икр по направлению вверх в начале диастолы. В конце диастолы манжеты быстро сдуваются, стравливая внешнее давление во время систолы. Последовательность нагнетания давления синхронизирована с сердечным циклом. Пациенты проходили 1-часовую процедуру ежедневно (весь курс составлял 35 ч). Уровень диастолического усиления (ДУ) во время процедуры УНКП измеряли путем пальцевой плетизмографии. Была поставлена цель, достигнуть уровня ДУ в 1.5-2.0, что отражало бы увеличение гемодинамического эффекта.

Измерение жесткости артерий

Во время процедуры пациенты лежат на спине. Средняя величина трех измерений АД на плечевой артерии в сидячем положении (Omron 705CP) была взята непосредственно до выполнения записи. Использовали два способа измерения жесткости артерий: PWV и AI. Для снятия всех показаний использовалась система Сфигмокор (The Sphygmocor system - Atcor Medical, Сидней, Австралия). Аортальный AI выводился с помощью обобщенного фактора переноса из записей пульсовых волн лучевой и сонной артерий, как было описано ранее.²¹ Индекс усиления определялся как разница между первым и вторым систолическим пиком артериальной волны, выраженная как процентное соот-

ношение пульсового давления. Формы волн записывались аппланационными тонометрами с использованием микроманометра (Millar Instruments, Хьюстон, Техас, США). Для мягкого сглаживания артерии применялся зонд, затем записывалась форма артериальной волны.

PWV сонной и лучевой артерии вычислялась как отношение расстояние/время прохождения. Время прохождения между ЭКГ-каротидным пульсом и ЭКГ-радиальным пульсом записывалось с помощью ЭКГ по схеме трех отведений и одновременной аппланационной тонометрией, как описывалось ранее.^{17,21} Эти данные автоматически рассчитывались для получения времени прохождения пульсовой волны до лучевой артерии. Расстояния между этими точками (от яремной ямки до сонной/лучевой артерии) измеряли прямо по поверхности тела.

Тредмилл-тест

Семнадцать пациентов в начале и конце 7-недельного исследования прошли тредмилл-тест по стандартному протоколу Брюса. Шесть больных были не в состоянии выполнить эту нагрузку из-за низкой подвижности. Этот тест выполняли сразу же после снятия показаний о жесткости артерий.

Статистический анализ

Для всех анализов применялся Статистический пакет для общественных наук для Windows 10.0 (Statistical Package for Social Sciences - SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Для сравнения показаний между 1 и 2 посещениями применялся парный критерий Стьюдента. В группе больных, у которых регистрировали показания через 6 месяцев после окончания процедур, для сравнения результатов 3 х посещений применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Ковариационный анализ (ANCOVA) применялся для уточнения изменений параметров артериальной ригидности к сопутствующим изменениям АД. Для ненормально распределенных данных применялись соответствующие непараметрические критерии. Данные представлены как средние величины (M) ± стандартное отклонение (SD), или медиана (диапазон). Интерквартильные диапазоны, точнее чем 95% доверительного интервала (CI) приводятся для ненормально распределенных данных. Значение $p < 0,05$ принималось значимым для всех критериев.

Результаты

Таблица 1. Исходные характеристики (n=23)

	Кол-во (%)
Пол	22 (96)
Возраст (M ± SD, лет)	63,7±6,7
Перенесенный ИМ	17(74)
Пренесенная операция АКШ	18(78)
Анамнез сердечной недостаточности	5(22)
Гипертония	8(35)
Диабет	8(35)
Бывший курильщик	8(35)
Медикаменты	
Бета-адреноблокаторы	14
Диуретики	8
Липидснижающие препараты	19
Нитраты	22
Аспирин	23
Блокаторы кальциевых каналов	19
Ингибиторы АПФ	8

Сокращения: SD – стандартное отклонение, ИМ– инфаркт миокарда, АКШ–аортокоронарное шунтирование

Исходные характеристики

Два пациента не завершили курс УНКП, таким образом, для анализа осталось 23 пациента. Все они продолжали принимать те же лекарства на протяжении 7 недель. Показатель ДУ, зарегистрированный в начале первой сессии повысился с исходного $0,6 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,5$ перед началом последней сессии ($p < 0.001$). Девятнадцать пациентов смогли нанести визит через 6 месяцев (3 отказались, 1 находился в стационаре в другом учреждении). В период от 4 до 24 недель один пациент начал принимать ингибитор АПФ. Один прекратил прием ингибитора АПФ. И один прекратил прием блокаторов кальциевого каналов.

Тредмилл-тест

Из 17 пациентов, которые прошли этот тест в начале и в конце лечения, у 13 (57%) была депрессия ST сегмента ≥ 1 мм до УНКП, и у 14 (61 %) – после УНКП ($p=0.67$). Однако, наблюдалось значительное увеличение продолжительности выполнения нагрузок с 349 (164-540) в начале и до 416 (216-601) сек после 7 недель лечения, среднее изменение 60 сек, интерквартильный диапазон 36, 114, $p=0,001$.

Данные АД и жесткости артерий (Таблица 2)

Как САД, так и ДАД на плечевой артерии значительно снизились через 7 недель УНКП (САД с 138 ± 18 до 132 ± 20 мм рт. ст., в среднем на 6 мм рт.ст., 95% CI: 1.12, $p = 0.03$; ДАД с 79 ± 9 до 73 ± 10 мм рт.ст., в среднем на 6 мм рт.ст. 95% CI: 2,10. $p = 0.01$).

ТАБЛИЦА 2 Показатели гемодинамики, $M \pm SD$ или медиана (диапазон)

	Исходные значения	7 недель	Значение p
САД (мм рт.ст.)	138 \pm 18	132 \pm 20	0.03
ДАД (мм рт.ст.)	74 \pm 9	73 \pm 10	0.01
ЧСС (уд/мин)	63 \pm 14	61 \pm 12	0.25
C-R PWV(м/с)	8.4 \pm 0.8	8.0 \pm 1.2	0.17
AI—лучевой артерии (%)	25.7 \pm 10.4	24.6 \pm 10.8	0.53
AI—сонной артерии (%)	31.5(11.5-55.5)	28.7(7.5-46)	0.32

Сокращения: САД = систолическое АД, ДАД = диастолическое АД, C-R PWV = скорость пульсовой волны на отрезке сонная –лучевая артерия. AI = индекс аортального усиления. SD = стандартное отклонение.

Несмотря на снижение АД, не отмечено изменений в жесткости артерий табл. 2. Изменения C-R PWV и AI на сонной артерии, хотя и были незначительными, уточняли с поправкой на изменение АД с помощью ANCOVA. Уточненное значение p для C-R PWV составило 0.52, а для AI-C - 0.36.

Отдельный анализ данных по жесткости артерий, включавший только результаты тех больных, чьи результаты тредмилл-теста улучшились ($n = 15$), так же не выявил какие-либо значимые различия в жесткости артерий между исходными значениями и через 7 недель ($p > 0.18$ для всех).

У 19 больных, прошедших осмотр через 6 месяцев, жесткость артерий и АД возвращались к исходным значениям ($p \geq 0.38$, анализ ANOVA, для всех, рис. 1). САД и ДАД не отличались от исходных значений (САД: 139 ± 19 мм рт.ст. vs. 137 ± 20 мм рт.ст. через 6 мес. $p = 0.76$, ДАД: 78 ± 9 vs. 76 ± 10 . $p = 0.53$ из ANOVA).

Обсуждение

Данное исследование показывает, что УНКП при лечении больных с рефрактерной стенокардией не приводит к каким-либо значимым изменениям жесткости артерий, как показывают AI и PWV лучевой артерии. Для того, чтобы произошли изменения эластичности артерий, возможно, необходимо время, именно поэтому мы обследовали 19 из 23 больных через 6 месяцев после лечения; однако, различий в этих показателях выявлено не было. У больных было достигнуто адекватное диастолическое усиление, значимое клиническое улучшение, определенное по результатам тредмилл-теста. Это неожиданный, хотя интересный результат, важный для понимания механизма действия УНКП. Он подтверждает гипотезу о том, что благоприятное влияние УНКП определяется только кардиальными эффектами, в том числе стимуляции развития коллатерального кровотока и нормализации эндотелиальной функции коронарных сосудов, о чем и свидетельствуют результаты исследований, известных в настоящее время,^{3,5-7} а не сопутствующим улучшением функции магистральных и периферических сосудов. Однако, мы наблюдали значимое снижение АД у больных в конце 7-й недели курса УНКП, хотя это и не сказалось на улучшении показателей жесткости артерий. Не ясно, почему произошло снижение АД; может быть это эффект плацебо, для исключения которого у нас не было группы контроля, или, как предположил Лоусон (Lawson *et al.*) это результат снижения системного сосудистого сопротивления (SVR).²²

Масуда и др. (Masuda *et al.*) объясняли повышенный выброс оксида азота после УНКП, который они наблюдали в своем исследовании, возможным улучшением периферической эндотелиальной функции. Однако непосредственные измерения не производились.⁷

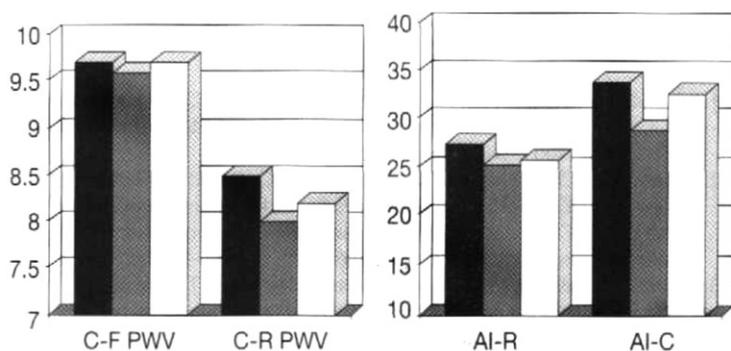


Рисунок 1. Результаты определения жесткости артерий. Левый столбик – исходный уровень, средний через 7 недель, правый – через 24 недели; $p > 0,38$ для всех дисперсионных анализов. C-R PWV = скорость пульсовой волны на отрезке от сонной артерии до лучевой артерии, AI-R = индекс аортального усиления, вычисленный из лучевой артерии. AI-C = аортального усиления, вычисленный из сонной артерии.

Совсем недавно, Бонетти и др. (Bonetti *et al.*) продемонстрировали улучшение периферической эндотелиальной функции, которое сохранялось до 1 месяца после лечения.⁸ Хотя по отношению к эндотелиальной функции, артериальная ригидность может варьироваться независимо от нее у разных пациентов.²¹ С другой стороны, несколько исследований продемонстрировали улучшение перфузии миокарда ассоциированное с высвобождением эндотелиальных факторов роста, улучшением коронарной эндотелиальной функции, и снижением нейрогуморальных факторов, что может отражать улучшение внутрисердечной гемодинамики.^{3,5-7} Следовательно, основные результаты исследований предполагают, что УНКП вызывает длительные клинические положительные результаты путем улучшения состояния сердца, не опосредованно, через благоприятные периферические эффекты. Результаты нашего исследования подтверждают эту теорию, так как мы не смогли продемонстрировать какие-либо изменения жесткости магистральных и периферических артерий, поддающиеся измерению, сразу или после 4 месяцев после завершения терапии УНКП.

В нашем исследовании есть несколько ограничивающих факторов: возможно, группа больных была слишком мала, чтобы показать едва различимые улучшения жесткости артерий; однако, различные инвазивные исследования с меньшим числом субъектов показывали значимые изменения жесткости артерий, указанными методами.^{24,25} В любом случае, эти едва различимые изменения могут быть несущественны с клинической точки зрения и вряд ли объяснят продолжительные благоприятные воздействия терапии УНКП. Мы не измеряли жесткость такой магистральной артерии, на аорто-бедренном сегменте, но если бы наблюдалось выраженное улучшение, то ожидалось бы значительное изменение AI, хотя мы не можем исключить эту возможность. Аортальный AI выводился с помощью функции преобразования, примененной к записи пульсовых волн сонной или лучевой артерий, чья достоверность недавно была поставлена под вопрос. Однако, наблюдается близкая линейная корреляция между неизменными и производными значениями,²⁶ к тому же мы использовали одинаковую методику для всех трех посещений пациентов, находящихся под собственным наблюдением.

Заключение

Кроме начального снижения кровяного давления, продолжительный клинический результат влияния УНКП вряд ли вызван изменениями механических свойств стенок артерий.

Список литературы

1. Lawson W E, Hui JC, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H., Cohn PF: Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:859-862
2. 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
3. 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
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. Feldman AM: Enhanced external counterpulsation: Mechanism of action. *Clin Cardiol* 2002;25:1111-15
6. 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
7. 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)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22:1451-1458
8. 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
9. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J., Tardif JC: Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:395-399
10. Rajkumar C, Cameron JD., Christophidis N, Jennings GL, Dart AM: Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:803-808
11. Pannier BM., Avolio AP, Hoeks A., Mancia G., Takazawa K: Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15(8):743-753
12. Roman MJ., Ganau A, Saba PS, Piuji R., Pickering TG., Devereux RB: Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2001;36:489-494
13. Ohtsuka S, Kakihana M., Watanabe H., Sugishita Y: Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contractility. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1406-1414
14. Laurent S, Boutouyrie P., Asmar R, Gautier I., Laloux B, Guize L., Ducimetiere P., Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241
15. McLeod AL., Uren NG., Wilkinson IB, Webb DJ, Maxwell SR., Norlridge DB., Newby DE: Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans, *J Hypertens* 2004;22(2):363-368
16. Stefanadis C., Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H: Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304
17. Cameron JD., Dart AM: Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994;266:H693-701
18. Smulyan H., Safar ME: Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1407-1413
19. Bagger JP., Hall RJ., Koutroulis G., Nihoyannopoulos P: Effect of enhanced external counterpulsation on dobutamine-induced left ventricular wall motion abnormalities in severe chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004; 15: 93(4):465-467
20. 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;89:1303-1305
21. Wilkinson IB., Fuchs SA., Jansen IM., Spratt JC., Murray GD, Cockcroft JR., Webb DJ: Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-2084
22. Lawson WE., Hui JC., Zheng ZS., Burgen L, Jiang L. Lillis O., Oster Z., Soroff H., Cohn P: Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: Cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:271-275
23. Wilson AM, O'Neal D., Nelson CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ: Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. *Am J Hypertens* 2004;17(4):285-291
24. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C: Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:195-201
25. Mahmud A, Feely J: Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-187
26. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis, *Clin Sci (Lond)* 2002 Oct; 103(4):371-377
27. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Pressure wave reflection assessed from line peripheral pulse: Is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003;41:1016-1020

Клинический случай

Успешное лечение симптоматической коронарной эндотелиальной дисфункции с помощью усиленной наружной контрпульсации

Piero O. Bonetti, MD, Suresh N. Gadasalli, MD, Amir Lerman, MD, and Gregory W. Barsness, MD

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является ценной терапевтической альтернативой для больных с ИБС и рефрактерной стенокардией. Хотя точный механизм действия, с помощью которого эта технология оказывает положительное влияние, до сих пор остается неясным, как один из возможных механизмов, благодаря которому достигается клинический эффект, рассматривается улучшение эндотелиальной функции. Мы описываем случай молодой женщины с тяжелой симптоматической коронарной эндотелиальной дисфункцией при отсутствии стенозирующего поражения коронарного русла, у которой наблюдалось быстрое и существенное, а также длительно сохраняющееся уменьшение симптомов после стандартного 35-часового курса УНКП.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является ценной терапевтической альтернативой для пациентов с ИБС и рефрактерной стенокардией, которым противопоказаны стандартные процедуры реваскуляризации¹. Проспективные клинические исследования и большие регистры больных свидетельствуют о значительном снижении симптомов стенокардии и улучшении объективных показателей ишемии миокарда у больных с симптоматической ИБС, прошедших курс УНКП²⁻⁵. Путем последовательного диастолического надувания и систолического сдувания трех пар манжет, наложенных вокруг нижних конечностей, УНКП повышает диастолическое аортальное давление (диастолическое усиление) и снижает систолическое АД (систолическая разгрузка), одновременно усиливая венозный возврат¹. Хотя точный механизм действия, благодаря которому данные гемодинамические эффекты реализуются в клинические положительные результаты неизвестен, как один из возможных механизмов обсуждается улучшение эндотелиальной функции. Мы описываем случай молодой женщины с тяжелой симптоматической коронарной эндотелиальной дисфункцией при отсутствии стенозирующего поражения коронарного русла, у которой наблюдалось внезапное и существенное, а также продолжительное время сохраняющееся уменьшение симптомов после стандартного 35-тичасового курса УНКП.

Клинический случай

В наше учреждение была направлена 29-летняя женщина с 2-летним анамнезом рецидивирующей боли в груди, вызываемой физическими нагрузками, для оценки состояния коронарной эндотелиальной функции. В других аспектах пациентка была здорова и не имела факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с дипиридамолом, выполнена 2 года назад, и выявила ишемию миокарда в области передней стенки левого желудочка. Коронарная ангиография прошла штатно, за исключением развития фокального спазма проксимальной части правой коронарной артерии, вызванного катетером, который быстро прошел после назначения нитроглицерина. В последующем больная принимала блокатор кальциевых каналов, что привело к слабому уменьшению симптомов болезни. Наблюдалась непереносимость нитратов в виде головной боли. Однако, за три месяца до описываемого случая, пациентка была госпитализирована из-за усиления болей в грудной клетке. В то время на ЭКГ регистрировали депрессию сегмента ST в заднебоковых отведениях без повышения маркеров повреждения миокарда. Повторная коронарная ангиография выявила чистые коронарные артерии и нормальную функцию левого желудочка. Боль в грудной клетке прошла после нитроглицерина и нитроглицерина. Однако, несмотря на продолжительное лечение различными блокаторами кальциевых каналов (нифедипин, нитроглицерин, амлодипин, верапамил), бета-блокатором (метопролол) и антидепрессантом (имипрамин), у больной сохранялись ежедневные приступы стенокардии; изменения амбулаторной ЭКГ указывали на ишемию, связанную с этими симптомами.

На презентации в нашем учреждении, пациентка не испытывала боли. Физикальное обследование (включая измерение АД) и результаты ЭКГ были в пределах нормы. Результаты гематологического, ревматологического и эндокринологического обследования не выявили патологии. Коронарная ангиография, наряду с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием ствола левой коронарной артерии (LAD) выявила нормальные по структуре артерии. Введение аденозина в систему левой коронарной артерии показал интактную эндотелийнезависимую реакцию микрососудистого русла, с нормальным резервом коронарного кровотока = 2,5. Проба на эндотелиальную дисфункцию с внутривенным введением в переднюю нисходящую артерию ацетилхолина ($10^{-6} - 10^{-4}$ ммоль/л), выявила постепенное снижение коронарного кровотока и парадоксальным ангиоспазмом передней нисходящей коронарной артерии, в конечном итоге, приведшем к полной ее закупорке, свидетельствующей о тяжелой эндотелиальной дисфункции как микро-, так и макрососудов (рис.1). Важно то, что внутривенное введение высоких доз ацетилхолина также сопровождалось типичными болями в грудной клетке. В связи с этими данными, к обычному режиму лечения пациентке были назначены ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл) и L-аргинин.



Рисунок 1. Коронарная ангиография левой коронарной артерии исходно и во время внутривенного введения ацетилхолина ($10^{-6} - 10^{-4}$ ммоль/л). Проводниковый катетер для доплеровского исследования расположен в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Введение ацетилхолина приводит к парадоксальному ангиоспазму с полной окклюзией нормальной в других случаях передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Несмотря на максимальную блокаду кальциевого канала, лечение ингибитором АПФ, добавлением L-аргинина и нитратов (по мере переносимости), симптомы прогрессировали в течение последующих месяцев и серьезно влияли на ее функциональный статус (IV ФК стенокардии). Из-за тяжести и стойкости симптомов, пациентке был назначен 35-часовой курс УНКП. После завершения курса пациента избавила от стенокардии и вернулась к тому, что могла выполнять обычные повседневные нагрузки, не испытывая одышки или слабости, как до УНКП. При последнем визите через 3 месяца после завершения курса УНКП у пациентки отсутствовали симптомы при отсутствии приема препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция считается ранним ключевым признаком атерогенеза ⁶. Более того, коронарная эндотелиальная дисфункция способствует появлению стабильных и нестабильных коронарных синдромов у больных с ИБС ⁷. Важно, что коронарная эндотелиальная дисфункция может привести к ишемии миокарда даже при отсутствии распространенного стеноза коронарных артерий ^{8,9}.

Хотя у нашей больной отсутствовали традиционные факторы риска, и не было признаков атеросклероза, была явная коронарная эндотелиальная дисфункция. Важным является то, что зарегистрированы изменения ЭКГ во время спонтанных симптомов, и тот факт, что внутривенное введение ацетилхолина сопровождалось болью в грудной клетке, напоминающую боль, которую, пациентка испытывала во время физических нагрузок, что дает основание предполагать, что симптомы действительно указывали на коронарную эндотелиальную дисфункцию.

Несколько медикаментозных стратегий, в том числе ингибиторы АПФ, статины и L-аргинин, приводят к улучшению эндотелиальной функции. Однако клиническая реакция на такие вмешательства значительно различается у каждого больного, что подтверждает случай с нашей больной, у которой сохранялись выраженные симптомы, несмотря на интенсивную терапию.

Усиленная наружная контрпульсация рассматривается как ценная альтернатива для пациентов с ИБС и рефрактерной стенокардией. У 80 % больных, прошедших курс УНКП, наблюдается положительная клиническая реакция¹. Однако, несмотря на все большее количество доказательств клинической эффективности и безопасности УНКП, механизмы, благодаря которым это происходит, остаются неясными¹¹. Усиленная наружная контрпульсация ассоциируется с резким увеличением кровотока в различных сосудистых ложах, включая коронарные артерии.^{12,13} Повышенный кровоток может привести к повышению напряжения сдвига, которое является основным стимулом продукции и высвобождения эндотелием оксида азота, ключевого фактора в эндотелиальном гомеостазе.^{14,15} Таким образом, улучшение эндотелиальной функции считается потенциальным механизмом, обеспечивающим клинические исходы УНКП.¹¹ В подтверждение данной гипотезы, выявлена связь УНКП с немедленным и с среднесрочным увеличением уровня оксида азота в плазме крови у больных ИБС.^{16,17} Более того, мы недавно показали, что УНКП оказывает благоприятное воздействие непосредственно после процедуры и пролонгированное на периферическую эндотелиальную функцию у больных с симптоматической ИБС.¹⁸ Эти данные позволили предположить целесообразность применения УНКП у этой больной. Выраженное уменьшение симптомов болезни, наблюдаемое у больной, предполагает, что УНКП может благоприятно влиять на коронарную эндотелиальную функцию.

Хорошо известно, что применение медицинского оборудования может обеспечить выраженный эффект плацебо¹⁹. Таким образом, можно подискутировать о том, что уменьшение симптомов заболевания у этой больной было связано с эффектом плацебо. И на самом деле, данные исследований больных с ИБС, испытавшими значительное сокращение симптомов стенокардии даже в отсутствие оптимального гемодинамического эффекта УНКП указывают на то, что эффект плацебо играет свою роль.^{20,21} Однако, результаты анализа многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования УНКП (MUST EECР), в котором сравнивали влияние активной УНКП по сравнению с симулированной УНКП, предполагает, что эффект плацебо играет незначительную роль в механизмах благоприятного влияния на нашу пациентку.

В общем, демонстрируя выраженное клиническое улучшение в ответ на стандартный курс УНКП у больной с изолированной и тяжелой симптоматической коронарной эндотелиальной дисфункцией, наш случай подтверждает точку зрения, что улучшение коронарной эндотелиальной функции может представлять собой важный механизм, с помощью которого УНКП оказывает благоприятное воздействие.

Список литературы

1. Bareness GW. Enhanced external counterpulsation in unrevascularizable patients. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2001;3:37-43.
2. 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.
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECР on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833-1840.
4. Lawson WE, Hui JC, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology.* 2000;94:31-35
5. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED, International EECР Patient Registry Investigators. The International EECР Patient Registry (IEPR): design, methods baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol.* 2001;24:435-442.
6. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
7. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
8. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997;96:3390-3395.
9. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995; 91: 2345-2352.
10. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 631-638.
11. Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, Barsness GW. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1918-1925.

12. 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.
13. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circula-Bon*. 2002;106:1237-1242.
14. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:1652-1660.
15. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*. 1995;75:519-560.
16. Qian XX, Wu WK, Zheng ZS, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease [abstract]. *J Heart Dis*. 1999; 1:193. Abstract 769.
17. 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;22:1451-1458.
18. 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.
19. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemio*. 2000;53:786-792.
20. Stys T, Lawson WE, Hui JC, Lang G, Liuzzo J, Cohn PF. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology*. 2001 ;52:653-658.
21. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol*. 1998;21:649-653.

Улучшение метаболизма кислорода в ишемизированном миокарде в результате усиленной наружной контрпульсации с предварительным назначением гепарина у больных стабильной стенокардией

Daisuke Masuda, Masatoshi Fujita, Ryuji Nohara, Akira Matsumori, Shigetake Sasayama
Division of Cardiology, Jujo Hospital, Kyoto, Japan

Обзор

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является неинвазивным, безопасным и эффективным средством при стабильной стенокардии. Мы уже сообщали, что развитие функционирующих коллатеральных сосудов – это один из механизмов обеспечивающих эффект УНКП, продемонстрированный с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET). Эффективность терапии гепарином на стимуляцию роста коллатералей продемонстрирована в нескольких клинических испытаниях. Мы оценили, является ли сочетание УНКП с внутривенной инфузией гепарина эффективным для улучшения переносимости физических нагрузок и метаболизма кислорода ишемизированного миокарда при стабильной стенокардии. Одиннадцать больных со стабильной стенокардией прошли курс обычной УНКП (группа С), семь пациентов – с помощью УНКП после предварительного лечения гепарином (Н) 5000 ЕД (группа Н). В начале и после завершения лечения Н, 7 пациентов прошли (^{11}C) PET для определения изменений в регионарном метаболизме. Несмотря на то, что продолжительность пробы с нагрузкой на тредмиле увеличилась в обеих группах, степень увеличения была более выражена в группе Н. И хотя индекс k_{topo} , индекс регионального миокардиального метаболизма кислорода, в неишемизированных областях не изменился, в ишемизированных регионах он значительно увеличился ($P < 0,05$) с $0,038 \pm 0,004$ до $0,053 \pm 0,007$.

Таким образом, УНКП после предварительного назначения гепарина представляется нами как новый способ лечения стабильной стенокардии.

Ключевые слова: развитие коллатералей, наружная контрпульсация, гепарин, ишемия миокарда

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня полную реваскуляризацию пытаются осуществить с помощью чрескожного коронарного вмешательства и/или аорто-коронарного шунтирования. Однако часть больных с ИБС не могут быть кандидатами для таких методов лечения. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) сегодня является неинвазивной технологией, используемой уже длительное время для уменьшения симптомов стенокардии в Китае и показавшая значимые результаты при применении в Соединенных Штатах Америки. Устройство повышает диастолическое внутриаортальное давление и, следовательно, перфузионное давление, что приводит к увеличению коллатерального кровообращения. Скорее всего, повышение напряжения сдвига в предсуществующих коллатеральных сосудах, индуцирует ангиогенез, то есть коллатерального кровообращения. На самом деле, развитие коллатерального кровообращения при применении УНКП у больных стенокардией недавно подтверждено в нескольких клинических исследованиях.

Значение гепарина в развитии коллатерального кровообращения детально рассмотрено ранее. Гепарин стимулирует действие ангиогенных факторов роста. Недавно показано, что УНКП увеличивает содержание в плазме крови ангиогенных факторов роста. Вместе взятые: гепарин и УНКП, могут усилить развитие коллатералей. Целью настоящего исследования было определить, является ли УНКП в комбинации с внутривенной инъекцией гепарина эффективной для увеличения переносимости физических нагрузок и улучшения метаболизма кислорода в ишемизированном миокарде, и чтобы выяснить, можно ли с помощью предварительного лечения гепарином сократить общее время курса УНКП при лечении больных с стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Наблюдали 18 больных (13 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40-80 лет (средний возраст 62 ± 9) стабильной стенокардией напряжения. У всех больных был ангиографически верифицированный стеноз коронарной артерии ($> 70\%$) в одной или более основных коронарных артериях и депрессия ST сегмента > 1 мм во время пробы с физической нагрузкой. Ни у одного из больных не было признаков обострения болезни в течение 6 месяцев до начала исследования. Во время исследования режим медикаментозного лечения не изменялся, за исключением сублингвального приема нитроглицерина. Тест с физической нагрузкой на беговой дорожке и РЕТ выполняли, по крайней мере, через 48 часов с момента отмены антиангинальных средств. Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования

Лечение проводили 1-часовыми сеансами на аппарате для усиленной наружной контрпульсации (Vasomedical, Нью-Йорк, США), один раз или дважды в день, в течение 12-35 дней. Во время каждого сеанса определяли изменение волн кровяного давления с помощью пальцевой плетизмографии. Отношение диастолического пика давления к систолическому пику, определенное с помощью плетизмографии, было 1,5 и более в результате применения давления в манжетах равного 250 мм рт.ст. Из 18 больных 11 (8 мужчин и 3 женщины), средний возраст 62 ± 10 лет, прошли типичный 35-часовой курс лечения УНКП (группа типичного лечения УНКП), в то время как 7 пациентов (5 мужчин и 2 женщины), средний возраст 62 ± 8 лет, проходили курс лечения УНКП после предварительного назначения гепарина 5000 Ед, вводимого внутривенно (болюсом) за 10 минут перед каждым 24-часовым курсом УНКП (группа лечения УНКП и гепарином).

Тредмил тест

Проба на беговой дорожке, выполняли по стандартному протоколу Брюса (Bruce protocol), повторяли до и после лечения в каждой группе. В покое и через каждые 30 сек. регистрировали стандартную 12-канальную ЭКГ до появления болей в груди, усталости в ногах или депрессии ST сегмента на > 2 мм. Артериальное давление измеряли сфигмоманометром в конце каждой ступени. Анализ всех тестов проводили два независимых наблюдателя, не владеющих информацией об условиях теста.

^{11}C ацетатное РЕТ исследование

^{11}C ацетатное РЕТ исследование также повторяли до и после лечения в группе УНКП и гепарина. Протокол исследования описан в соответствующей литературе. В покое назначали приблизительно 370 MBq (10mCi) $\{^{11}\text{C}\}$ ацетата, затем проводили серию динамичных РЕТ сканирований. Интересующие нас квадратные регионы (каждый 7,5 на 7,5 мм) были отнесены к ишемизированным или неишемизированным. Региональные миокардиальные кривые время-активность двух областей были генерированы из серии снимком РЕТ, для того, чтобы высчитать константу скорости выведения, k_{topo} , которая характеризует региональный миокардиальный метаболизм кислорода.

Статистический анализ

Данные представлены как средняя величина \pm стандартное отклонение. Сравнение парных критериев выполнялось путем парного t-теста Стьюдента, а сравнение переменных показателей между обеими группами выполнялось путем непарного t-теста Стьюдента для непарных критериев. Значение $p < 0,05$ было принято как значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию в анамнезе инфарктов миокарда, процедур по реваскуляризации миокарда и принимаемых антиангинальных препаратов. (табл. 1). Кроме того, по частоте развития побочных эффектов различий не наблюдали. В группе обычного лечения количество принимаемого нитроглицерина в течение 2-недельного контрольного периода составило $4,3 \pm 5,3$. УНКП существенно снизила потребность в нитроглицерине до $1,2 \pm 1,3/2$ недели ($P < 0.01$).

Потребность в нитроглицерине в группе гепарина, также, значительно снизилась ($5,1 \pm 4,9$ против $0,9 \pm 1,1/2$ недели, $p < 0.05$).

Таблица 1. Клинические и ангиографические данные больных

	Типичная УНКП	УНКП с гепарином
Количество	11	7
Муж/жен	8:3	5:2
Возраст	62 ± 10	62 ± 8
Стенокардия/ ИМ	4/7	2/5
Степень поражения коронарных сосудов		
1 артерия	1	2
2 артерии	7	3
3 артерии	3	2
Процедуры до УНКП		
АКШ	4	2
Ангиопластика	8	5
Медикаменты		
Бета-адреноблокаторы	11	7
Нитраты	11	7
Ингибиторы АПФ	7	5

В группе гепарина значительно увеличилась продолжительность пробы с физической нагрузкой с 353 ± 127 до 505 ± 168 сек ($p < 0.01$), в то время как, в группе стандартного лечения, также, наблюдали тенденцию к увеличению этого времени 390 ± 131 до 439 ± 135 сек.. Прирост продолжительности в группе пациентов с применением гепарина составил 152 ± 74 сек, что значительно больше, чем в группе стандартной терапии 49 ± 55 сек ($p < 0.01$) (рис. 1).

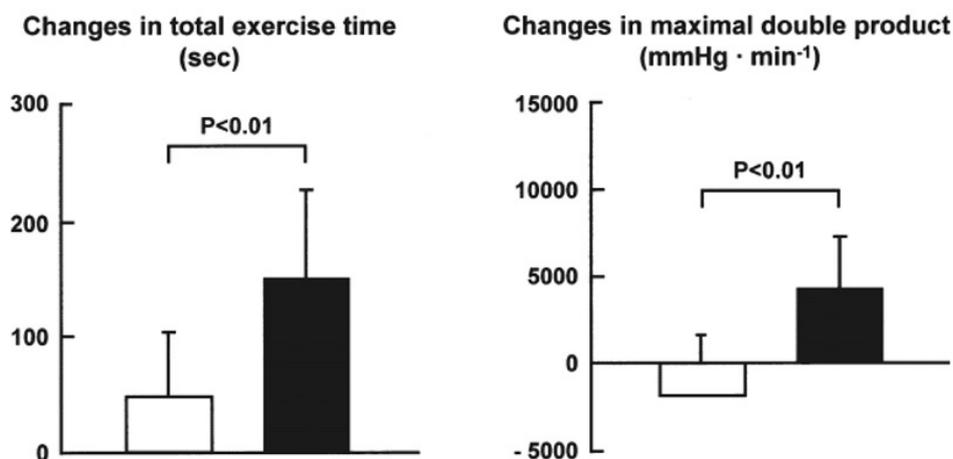


Рисунок 1. Изменение общего времени продолжительности нагрузки (слева) и максимального двойного произведения (справа) до и после лечения. Белый столбец – типичная УНКП, черный – с применением гепарина.

В группе гепарина значительно увеличилось время до начала появления депрессии ST сегмента $0,1$ мV с 247 ± 98 до 354 ± 121 сек. ($p < 0.01$), в то время как в группе типичного лечения этот показатель изменился незначительно с 269 ± 101 до 295 ± 99 сек. В группе гепарина максимальное двойное произведение на пике нагрузки значительно увеличилось с 25500 ± 5400 до 29600 ± 3400 мм рт. ст. мин⁻¹ ($P < 0,05$), а в группе типичного лечения оно уменьшилось с 26000 ± 8900 до 24100 ± 5900 мм рт.ст мин⁻¹ (P не значительный).

Степень увеличения двойного произведения в группе гепарина составила 4100 ± 3000 мм рт. ст. мин⁻¹, что значительно больше, чем в группе типичного лечения -1900 ± 3600 мм рт. ст. мин⁻¹ ($P < 0.01$) (рис. 1). Таким образом, несмотря на меньшее количество часов УНКП (24 против 35) в группе с применением гепарина эффективность лечения была значительно выше.

Хотя величина (¹¹C) ацетатной области снизилась с $34,1 \% \pm 11,3 \%$ до $25,0 \% \pm 14,9 \%$ в результате лечения с применением гепарина, статистически это изменение было незначимым. До и после лечения с применением гепарина k topo в ишемизированной области значительно увеличился от $0,038 \pm 0,004$ до $0,053 \pm 0,007$ ($P < 0.05$), в то время как, в неишемизированной области этот показатель не изменился ($0,061 \pm 0,010$ против $0,060 \pm 0,010$) (Рис. 2).

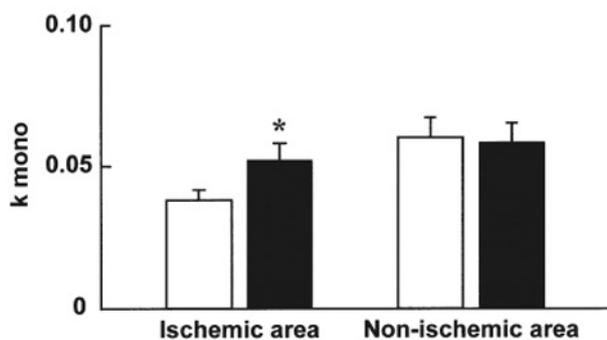


Рисунок 2. Изменения показателя k_{topo} в ишемизированной и не-ишемизированной области. Белый столбец – типичная УНКП, черный – с применением гепарина.

ДИСКУССИЯ

Это первое исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности УНКП в сочетании гепарином для больных со стабильной стенокардией. Основным результатом нашего исследования – то, что комбинация терапии УНКП и гепарина улучшает переносимость физических нагрузок и метаболизм кислорода в ишемизированном миокарде более эффективно, чем УНКП в отдельности.

В развитии коллатералей у человека ангиогенез более важен, чем ангиогенез. Созревание предсуществующих коллатеральных сосудов, по нашему мнению, вызвано повышением напряжения сдвига в коллатеральном участке в результате повышения коллатерального кровяного давления. УНКП провоцирует диастолическое усиление внутриаортального давления, и, таким образом, увеличивая как коллатеральное кровообращение, так и коронарное кровообращение. Таким образом, выше упомянутые благоприятные для развития коллатералей гемодинамические условия обеспечиваются УНКП. И на самом деле, лечение УНКП больных стенокардией приводит в увеличению в плазме крови некоторых ангиогенных факторов роста.

Хотелось бы обсудить возможные механизмы, с помощью которых гепарин стимулирует развитие коллатералей. Ранее мы полагали, что действие основного фактора роста фибробластов прегулируется (upregulated) в результате повышения напряжения сдвига в области предсуществующих коллатеральных сосудов и может быть усилено гепарином. Недавно еще один ангиогенный фактор роста, гепатоцитарный фактор роста, был детально изучен в отношении ангиогенеза. В результате выяснилось, что внутривенное введение гепарина приводит в существенному увеличению содержания циркулирующего в плазме крови гепатоцитарного фактора роста. Это может привести к ангиогенезу в ишемизированной ткани, где гепатоцитарный фактор роста действует меньше, а экспрессия специфического рецептора этого фактора роста, с-Met, повышена. Таким образом, в будущих исследованиях гарантированы определение содержания в плазме крови гепатоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов.

У исследования есть несколько недостатков. Во-первых, хотя и говорилось об улучшении переносимости физической нагрузки только в результате УНКП, максимальное двойное произведение достигало максимального значения на пике нагрузки в группе пациентов типичного лечения УНКП. Частично разница может быть из-за различий в профиле пациентов и использовании лекарств. Во-вторых, для того, чтобы подтвердить важность предварительного лечения гепарином для УНКП лечения, нам надо было изучить региональный миокардиальный метаболизм кислорода в группе типичного лечения и сравнить результаты в обеих группах. Однако, первичной целью нашего исследования было изучение влияния УНКП в комбинации с внутривенной инъекцией гепарина на метаболизм кислорода в ишемизированном миокарде, мы не выполняли (^{11}C) ацетатный PET тест в группе типичного лечения. В будущих исследованиях мы обязательно учтем этот недостаток. И, наконец, количество пациентов в обеих группах было относительно малым, также не было включено изучение влияния режима назначения гепарина без УНКП. Мы уже отмечали, что один гепарин не вызывает развитие коллатералей у больных стенокардией напряжения. Необходимо рандомизированное исследование с применением плацебо, большого количества участников исследования, чтобы установить эффективность лечения УНКП с гепарином.

Итак, сочетание гепарина и УНКП приводило к улучшению переносимости физических нагрузок и метаболизма кислорода ишемизированного миокарда, предположительно благодаря развитию коллатералей. Этот новый способ лечения может стать терапевтическим средством лечения пациентов с трудноизлечимой стенокардией.

Список литературы

1. Zheng ZS, Li TM, Kambie H, Chen GH, Yu LQ, Cai SR, Zhan CY, Chen YC, Wo SX, Chen GW, Ma H, Chen PJ, Huang BJ, Nose Y (1983) Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:599–603
2. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H, Cohn PF (1992) Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 70:859–862
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW (1999) The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 33:1833–1840
4. Arras M, Ito WD, Scholz D, Winkler B, Schaper J, Schaper W (1998) Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest* 101:40–50
5. Nakae I, Fujita M, Miwa K, Hasegawa K, Kihara Y, Nohara R, Miyamoto S, Ueda K, Tamaki S, Sasayama S (2000) Agedependent impairment of coronary collateral development in humans. *Heart Vessels* 15:176–180
6. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T (2001) 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* 37:93–99
7. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S (2001) 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* 22:1451–1458
8. Sasayama S, Fujita M (1992) Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 85:1197–1204
9. Fujita M (2000) Heparin and angiogenic therapy. *Eur Heart J* 21:270–274
10. Masuda D, Nohara R, Kataoka K, Hosokawa R, Kanbara N, Fujita M (2001) Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina (abstract). *Circulation* 104:suppl II:445
11. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N (2000) Role of circulating vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* 15:105–111
12. Iwakura A, Fujita M, Ikemoto M, Hasegawa K, Nohara R, Sasayama S, Miyamoto S, Yamazato A, Tambara K, Komeda M (2000) Myocardial ischemia enhances the expression of acidic fibroblast growth factor in human pericardial fluid. *Heart Vessels* 15:112–116
13. Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T, Tadamura E, Tamaki N, Konishi J, Sasayama S (1996) Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ¹¹C acetate in patients with old myocardial infarction: usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation* 94:1834–1841
14. Matsumori A, Ono K, Okada M, Miyamoto T, Sato Y, Sasayama S (1998) Immediate increase in circulating hepatocyte growth factor/ scatterfactor by heparin. *J Mol Cell Cardiol* 30:2145–2149
15. Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, Taiji M, Noguchi H, Takeshita S, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T (1999) Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as “cytokine supplement therapy”. *Hypertension* 33:1379–1384
16. Ono K, Matsumori A, Shioi T, Fukukawa Y, Sasayama S (1997) Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c-Met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model. *Circulation* 95: 2552–2558
17. Fujita M, Yamanishi K, Hirai T, Ohno A, Miwa K, Sasayama S (1991) Comparative effect of heparin treatment with and without strenuous exercise on treadmill capacity in patients with stable effort angina. *Am Heart J* 122:453–457

Влияние усиленной наружной контрпульсации на локальную сократимость левого желудочка в пробе добутамином при тяжелой хронической стенокардии

Jens Pedder Bagger, MD, Roger J.C. Hall, MD, George Koutroulis, MD, Petros Nihoyannopoulos, MD

Imperial College London, NHLI & Cardiothoracic Directorate Hammersmith Hospital, London, United Kingdom.

Мы изучили влияние усиленной наружной контрпульсации (УНКП) у 23 больных со стабильной стенокардией и положительным результатом пробы с добутамином. После УНКП индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка (ИНЛС ЛЖ) во время пробы с добутамином уменьшился на ≥ 2 балла у 43 % пациентов (кол-во – 10); среднее значение составило 5.3 ± 3.8 по сравнению с 0.6 ± 3.0 у остальных 13 больных ($p = 0.007$). Отношение диастолического/систолического пиков кривой плетизмограммы увеличилось на 217 % после полного курса УНКП ($p=0.0002$) среди пациентов с улучшением ИНЛС, и на 71 % ($p = 0.004$) у пациентов без такового; увеличение было выражено в большей степени у пациентов с улучшением ИНЛС ($p = 0.01$). После УНКП произошло уменьшение ФК стенокардии согласно классификации Канадского Общества Кардиологов с $3,1 \pm 0,6$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) во всей группе больных, а также увеличилось время переносимости физических нагрузок на 73 секунды ($p = 0,0002$) у больных, которые были способны выполнять физические упражнения (18 чел.). Авторское право принадлежит Excerpta Medica, Inc. 2004.

Принятым методом выявления ишемии миокарда среди больных с ИБС является стресс-эхокардиография с добутамином (стресс-ЭхоКГ) с использованием высоких доз препарата. Показано, что выраженность нарушений локальной сократимости ЛЖ во время стресс-ЭхоКГ с добутамином связано с тяжестью поражения коронарного русла и наличием или отсутствием коллатерального кровообращения. В этом исследовании оценили влияние УНКП на ИНЛС в пробе с добутамином у больных с тяжелой стенокардией, а так же сопоставлены результаты стресс-ЭхоКГ со степенью диастолического усиления, достигаемого после контрпульсации.

* * *

В этом исследовании приняли участие больные, относящиеся к нашей клинике, с рефрактерной стабильной стенокардией, которые не были кандидатами на процедуры реваскуляризации или отказавшиеся от них. У всех больных ИБС была верифицирована ангиографически, перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда, или положительной пробой с добутамином. Мы пользовались общепринятыми противопоказаниями к УНКП для исключения больных из исследования. Больные должны были продолжать принимать рекомендованную медикаментозную терапию. Исследование было одобрено местным комитетом по этике, все пациенты дали свое письменное согласие.

Описание оборудования для УНКП (Vasomedical Inc., Нью-Йорк) и его функции приведены в другой статье. Все пациенты прошли по крайней мере 35 одночасовых сеансов УНКП. Давление в манжетах составляло 300 мм рт. ст. Кривые давления регистрировали с помощью пальцевой плетизмографии. В конце последнего часа определяли соотношение диастолического и систолического пиков кривой плетизмограммы и сравнивали влияние этого показателя на результат лечения.

Всем больным выполнена стресс-ЭхоКГ с добутамином до и после УНКП. Ступенеобразное, в дозах 5, 10, 20, 30, 40, 50 мкг/кг/мин по 3 мин каждая ступень, введение добутамина осуществляли в подкожную вену верхней конечности. В случае отсутствия достижения целевой ЧСС назначали атропин 0,6 мг, введение повторяли, при необходимости, до общей дозы 1,8 мг во время продолжающейся инфузии добутамина. Постоянно регистрировали электрокардиограмму и выполняли ежеминутное автоматическое измерение уровня АД сфигмоманометром. Для оптимизации границ эндокарда, при необходимости, использовали оптизон, который вводили внутривенно в дозе 0.3 мг (Optison, Amer-sham, Великобритания). Критериями прекращения нагрузки были: развитие нарушений сердечного ритма, выраженный приступ стенокардии или одышки, повышение АД более 200 мм рт. ст., снижение АД ниже 20 мм рт.ст. от исходного уровня наряду с головокружением и брадикардией, и максимальные дозы добутамина с /без атропина. В случае гипотонии, сопровождающейся урежением ЧСС,

назначали 0,6 мг атропина внутривенно, вместе с тем, мы продолжали инфузию добутамина, чтобы обратить гипотензивную реакцию и завершить тест. Постоянно во время исследования и в фазу восстановления (до восстановления исходной сократимости миокарда) выполняли эхокардиографию из парастернального доступа по длинной и коротким осям, и также, апикальные 4- и 2-камерные изображения. Изображения оцифровывались в режиме реального времени (1) исходно, (2) на малых дозах добутамина (10 мг/кг/мин), (3) на больших дозах добутамина (40-50 мг/кг/мин) и (4) на пике нагрузки в конце 3-й минуты, и продолжении введения добутамина, а также, в фазу восстановления. Анализ эхокардиограмм проводился слепым методом, специалистом, который не знал последовательность стресс-ЭхоКГ в отношении УНКП или пациентов. Основные эхокардиографические изображения оценивали с видеозаписи с помощью ее перемотки, а также наглядного одновременного сравнения изображений. Цифровые изображения в режиме реального времени использовали во время теста. В случае развития нарушений локальной сократимости их классифицировали по баллам от 1 до 4, как нормокинез - 1, гипокинез - 2, акинез - 3 и дискинез - 4, для этого левый желудочек был разделен на 16 сегментов. Разницу ИНЛС между его значением на пике нагрузки и покое использовали как признак обратимой ишемии. Увеличение ИНЛС на ≥ 2 балла рассматривали как положительный тест, снижение ИНЛС на ≤ 2 как улучшение сократимости в случаях когда сравнивали результаты до и после лечения.

Таблица 1 Характеристика пациентов (23 чел.)

Возраст (года)	64±7
Мужчины/женщины	22/1
Индекс массы тела (кг/м ²)	30±5
Сахарный диабет	8(35%)
Анамнез:	
Инфаркт миокард	16(70%)
Артериальная гипертония	15(65%)
Сердечная недостаточность	5(22%)
АКШ	17(74%)
≥ 1 коронарной ангиопластики	9(39%)
Курение	12(52%)
Курение в настоящее время	0
Лекарства	
Аспирин	23(100%)
Бета-адреноблокаторы	15(65%)
Блокаторы кальциевых каналов	17(74%)
Нитраты	19(83%)
Ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента	12(52%)
Лекарства, понижающие уровень холестерина	20(87%)
Данные представлены как $M \pm SD$ или кол-во пациентов (%)	

Больные выполняли симптом-лимитирующий тест на тредмиле по стандартному протоколу Брюса. Регистрировали следующие показатели: время нагрузки, симптомы, количество больных с горизонтальной и косонисходящей депрессией сегмента ST ≥ 1 в точке на 80 ms после точки J. Определяли функциональный класс стенокардии напряжения согласно классификации Канадского Общества кардиологов.

Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Применяли в соответствующих ситуациях парный и непарный t-критерий, критерии Вилкоксона и Манна-Уитни, точные критерий Фишера и хи-квадрат тест. При значении $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Три из 26 пациентов с положительной добутаминовой пробой не закончили курс лечения УНКП. Из оставшихся 23 пациентов 13 были белыми, 9 – южноазиатами, 1 – чернокожим (характеристики см. в таблице 1). Ни один из пациентов не прекращал прием лекарств во время исследования. Мы не изменяли медикаментозную терапию или решение о необходимости реваскуляризации, предложенное кардиологами. По нашим оценкам у 17 больных была рефрактерная стенокардия, 5 либо отказались от реваскуляризации, либо имели противопоказания к такому виду вмешательства. Семнадцать из 23 больных во время обоих добутаминовых проб получили атропин. Проба была прекращена из-за боли в груди (17 чел) или из-за достижения максимальной дозы добутамина до и после УНКП (все пациенты переносили дозу 40-50 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{мин}$).

После сеансов УНКП ИНЛС улучшился на ≥ 2 у 10 пациентов (43%; доверительный интервал 23,2-65,5) (таблица 2). В среднем улучшение ИНЛС составило $5,3 \pm 3,8$ против $-0,6 \pm 3,0$ у остальных 13

больных. Шесть из 10 пациентов были белыми, 4 - южноазиатами. В ответ на УНКП ИНЛС улучшился у 2 из 8 пациентов (25%) с сахарным диабетом по сравнению с 8 из 15 пациентов (53%) без сахарного диабета (p = NS).

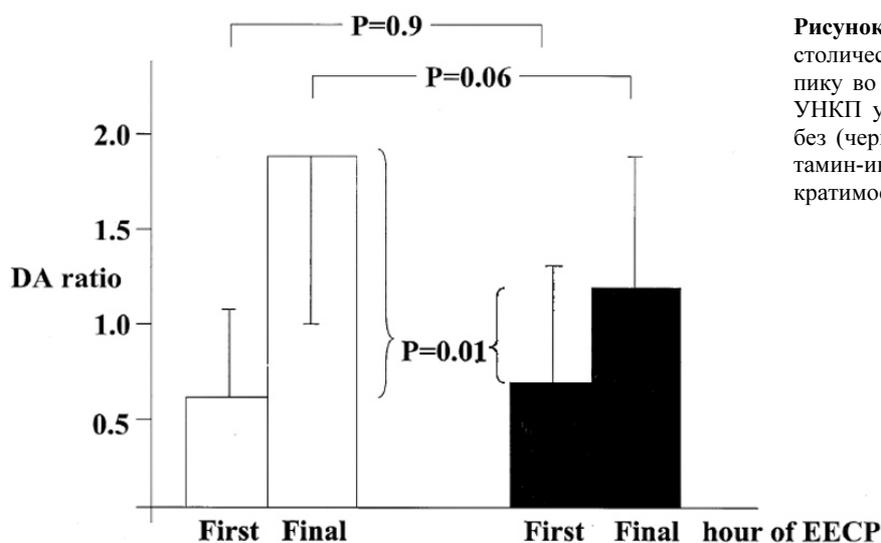


Рисунок 1. Показатель отношения диастолического усиления к систолическому пику во время первых и последних часов УНКП у пациентов с (белые столбцы) и без (черные столбцы) улучшения в добутамин-индуцированных нарушениях сократимости миокарда после УНКП.

Отношение диастолического/систолического пика кривой плетизмограммы увеличилось в течение первого часа с $0,6 \pm 3,0$ до $1,9 \pm 0,9$ к концу последнего часа УНКП (217%, $p = 0,0002$) у больных с улучшением ИНЛС, тогда как, это отношение увеличивалось с $0,7 \pm 0,6$ до $1,2 \pm 0,7$ (71%, $p = 0,004$) у больных с без улучшения локальной сократимости (Рисунок 1). У больных с сахарным диабетом это отношение было более низким ($1,1 \pm 0,8$), чем у больных без диабета ($1,07 \pm 0,8$) после сеансов УНКП ($p = 0,09$).

Таблица 2. Результаты исследований больных до и после УНКП

	До УНКП	После УНКП	Значение p
Добутаминовая стресс-эхокардиография			
Положительная проба	23 (100%)	13 (57%)	
ИНЛС в покое	$24,2 \pm 6,2$	$24,7 \pm 6,3$	0,7
ИНЛС на пике нагрузки	$30,0 \pm 7,0$	$28,6 \pm 6,8$	0,2
Максимальная доза добутамина ($\mu\text{г}/\text{кг}/\text{мин}$)			
Двойное произведение ($\text{мм рт.ст.} \times \text{уд./мин} \times 10^{-2}$)	$42 \pm 4,2$	$42 \pm 4,2$	0,9
Загрудинная боль			
Депрессия сегмента ST на ≥ 1 мм	179 ± 42	183 ± 40	0,7
	17 (74%)	17 (74%)	NS
	9 (39%)	6 (26%)	NS
Функциональные и гемодинамические результаты			
ФК стенокардии			
Проба с физической нагрузкой (18 чел) (сек)	3.1 ± 0.6	2.2 ± 0.7	<0.0001
Двойное произведение ($\text{мм рт.ст.} \times \text{уд./мин} \times 10^{-2}$)			
Депрессия сегмента ST на ≥ 1 мм	348 ± 95	421 ± 107	0.0002
Загрудинная боль			
Отношение диастолического усиления к систолическому пику (первый по сравнению с конечным)	174 ± 37	191 ± 40	0.2
	12 (67%)	12 (67%)	NS
	11 (61%)	8 (44%)	NS
	0.7 ± 0.5	1.5 ± 0.9	0.0008
Артериальное давление (мм рт.ст.)			
Систолическое	140 ± 17	132 ± 18	0.01
Диастолическое	79 ± 8	73 ± 12	0.01
Среднее	99 ± 11	92 ± 13	0.002
Данные представлены как $M \pm SD$ и кол-во пациентов (%)			
CCS = Канадское Общество по Сердечно-сосудистым заболеваниям; NS = не определено			

Курс УНКП привел к уменьшению как функционального класса стенокардии (у 20 больных был III или IV ФК стенокардии до УНКП, тогда как после лечения только у 7 больных сохранялся такой ФК) так и повышению толерантности к физическим нагрузкам (18 чел). У большинства больных на-

грузочный тест прекращен из-за развития боли в грудной клетке, в то время как, у остальных больных во время обоих стресс-тестов пробы прекращали из-за утомления, болей в ногах и одышки. Несмотря на то, что количество больных с позитивным результатом стресс-теста не уменьшилось после УНКП, произошло значительное увеличение продолжительности выполняемой нагрузки. У одного больного была блокада левой ножки пучка Гиса. Отсутствовали различия по ФК стенокардии и продолжительности выполненной нагрузки между больными с и без улучшения ИНЛС (таблица 3). УНКП приводила к снижению систолического, диастолического и среднего АД на 6-8 %.

Таблица 3. Результаты УНКП в зависимости от результатов добутаминовой стресс-эхокардиографии

	Улучшение (10 чел)	Нет улучшения (13 чел)	Значение p
Δ Отношение диастолического усиления к систолическому пику	1,2 ± 0,6	0,5 ± 0,5	0,01
ФК стенокардии по CCS	2,0 ± 0,6	2,4 ± 0,7	0,2
Продолжительность нагрузки (сек)	431 ± 62 (10 чел)	410 ± 142 (8 чел)	0,7
Данные представлены как средняя величина ± стандартное отклонение Δ = разница между первым и последним часами; другие сокращения см. в таблице 2.			

В этом проспективном исследовании у 43 % больных с тяжелой хронической стенокардией и положительной добутаминовой стресс-ЭхоКГ после курса УНКП наблюдали нормализацию или уменьшение нарушений локальной сократимости, вызванных добутамином. Таким образом, до УНКП добутамин приводил к ухудшению локальной сократимости приблизительно на 6 баллов во всей группе пациентов (Табл. 2). УНКП улучшила этот показатель более чем на 5 баллов у 10 пациентов. Оптимальным для увеличения гемодинамического эффекта УНКП был предложен показатель - отношение диастолической/систолической аугментации равный 1,5:2,0. Соответственно этому, результаты МРП УНКП свидетельствуют о том, что пациентов, у которых достигается наиболее выраженное диастолическое усиление, наблюдается больший положительный клинический эффект. В нашем исследовании, у пациентов с улучшением ИНЛС во время пробы с добутамином наблюдали более выраженное диастолическое усиление после полного курса УНКП (Рис. 1). В целом у больных снижался ФК стенокардии на 1 после УНКП, время переносимости физической нагрузки увеличилось на 21 %, среди небольшой части пациентов, кто был в состоянии выполнить эту нагрузку. Наше исследование позволяет предположить наличие связи между эффективностью артериальной контрпульсации и уменьшением ишемии миокарда, оцененной по улучшению ИНЛС.

Список литературы

1. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:1269–1273.
2. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1197–1202.
3. Nihoyannopoulos P. Two-dimensional stress echocardiography in coronary artery disease. *Curr Opinion Cardiol* 1996;11:403–408.
4. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED. The International EECF Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435–442.
5. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. 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; 50:25–32.
6. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUSTEECP): effect of EECF on exercise induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833–1840.
7. Ikonomidis I, Holmes E, Narbuvoid H, Bolstad B, Muan B, Nihoyannopoulos P. Left ventricular wall motion assesment and endocardial border delineation after intravenous injection of Infoson during dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Disease* 1998;9:567–576.

8. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–367.
9. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, Kelsey SF, Strobeck JE, Soran O, Feldman AM. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of heart failure. *Cardiology* 2001;96:78–84.
10. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, Soran O, Spence S, Chou TM. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation? Data from the International EECP Registry (IEPR). *Clin Cardiol* 2001; 24: 453–458.
11. Laksmi 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;89:1303–1305.

Усиленная наружная контрпульсация не влияет на ауторегуляцию мозгового кровотока

Marthol H, Werner D, Brown CM, Hecht M, Daniel WG, Hilz MJ.

Отделения Неврологии, Кардиологии, Университет Эрланген-Нюрнберга, г. Эрланген, Германия Germany;
Отделение неврологии, Медицинская школа Нью-Йоркского Университета, Нью-Йорк, США

Цели: Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) ритмически повышает АД в результате диастолической компрессии нижней части тела. Недавно, мы продемонстрировали, что средняя скорость мозгового кровообращения (CBFV_{mean}) у молодых здоровых людей во время УНКП снижается, в то время как у пациентов с атеросклерозом CBFV_{mean} не изменяется. В данном исследовании, мы оценили влияние УНКП на динамическую ауторегуляцию мозгового кровотока (СА).

Материалы и методы: До и в течение 5 мин УНКП мы оценили частоту сердечного ритма (ЧСС), среднее АД (AD_{mean}) и CBFV_{mean} у 23 здоровых добровольцев и у 15 больных с атеросклерозом. Мы проанализировали мощность спектров HR, AD_{mean} и CBFV_{mean} в низком (LF: 0.04-0.15 Hz) и высоком (HF: 0.15-0.5 Hz) диапазоне частот, чтобы определить СА из прироста функции преобразования LF и фазового сдвига между колебаниями AD_{mean} и CBFV_{mean}.

Результаты: УНКП повышает ЧСС и AD_{mean}, в то время как прирост функции преобразования фазового сдвига не изменяются.

Выводы: Отсутствие прироста и фазовых значений предполагают, что УНКП не влияет на СА и, следовательно, не несет опасности для сосудов головного мозга.

Ключевые слова: фазовый сдвиг; спектральный анализ; прирост функции преобразования

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это неинвазивная альтернатива контрпульсации внутриаортальным баллоном (IABP) для лечения пациентов с ИБС, инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью или кардиогенным шоком (1).

Чтобы выполнить УНКП, три пары надуваемых манжет оборачиваются вокруг нижней части тела, в том числе ног, бедер и ягодиц (1, 2). В начале диастолы давление последовательно нагнетается в манжеты начиная с ног, далее к бедрам и ягодицам, что приводит к аортальной контрпульсации и повышению венозного возврата (2, 3).

Наряду с аортальной контрпульсацией, т.е. механической сменой внутриартериального пула крови, в направлении к аорте и сосудам дуги аорты, наблюдается увеличение диастолического объема крови и АД. Более того, диастолическая компрессия манжет приводит к повышению венозного возврата к правому желудочку и, следовательно, повышенному дебиту правого желудочка и преднагрузке левого желудочка (1-3). Кроме того, сглаживание давления в манжетах в начале систолы приводит к снижению преднагрузки левого желудочка и, следовательно, к более низкой потребности левого желудочка в кислороде. Более низкая потребность в кислороде, в свою очередь, может улучшить функцию левого желудочка, что может способствовать повышению сердечного выброса (2). В контрольной группе здоровых добровольцев и пациентов с атеросклерозом, аортальная контрпульсация, как и повышенный сердечный выброс сердца, способствует увеличению аугментации среднего АД (4). Предыдущие исследования показали, что УНКП увеличивает миокардиальный, печеночный и почечный кровоток, как и скорость кровотока в сонной артерии (1, 4).

В нашем, ранее выполненном исследовании (5), мы наблюдали увеличение среднего АД во время сеанса УНКП у молодых добровольцев и у более взрослых пациентов с атеросклерозом. В ответ на повышение АД у молодых добровольцев наблюдали слабое, но заметное снижение средней скорости мозгового кровотока (CBFV), в то время как у пациентов с атеросклерозом CBFV оставалась постоянной. Мы предположили, что снижение CBFV, наблюдаемое у молодых участников, яв-

ляется избыточной реакцией неповрежденной мозговой ауторегуляции (СА), тогда как пациенты с атеросклерозом, возможно, не смогли адекватно прореагировать на повышение АД, вызванное УНКП(5).

Обычно, мозговое кровообращение остается постоянным, несмотря на колебания АД, таких как, например, колебания АД, вызванные УНКП. Различные механизмы обеспечивают СА (6). Миогенный компонент, или компонент Бэйлиса (Bayliss) обеспечивает внутреннюю контрактильную способность гладкой мускулатуры сосудов в ответ на повышенное системное АД (7). Нейрогенные механизмы в большей степени зависят от интактной симпатической и, в меньшей степени, от парасимпатической иннервации (7, 8). Кроме того, различные нейрогуморальные, метаболические и эндотелиальные механизмы, которые в большой степени зависят от интактной эндотелиальной функции, способствуют стабильной регуляции CBF (6).

Обнаружение негативного влияния УНКП на динамическую функцию СА нанесло бы ущерб применению этой технологии, например при лечении пациентов с ИБС, а также могло бы обозначить УНКП как противопоказание для пациентов с распространенным атеросклерозом. Пока, в настоящий момент, влияние на динамическую СА у здоровых людей и пациентов с атеросклерозом не изучено.

Исследование проводили для количественной оценки динамической СА во время сеанса УНКП у группы, состоящей из молодых здоровых добровольцев, и у группы боле взрослых пациентов с атеросклерозом, с использованием фазы функции преобразования и анализа прироста между колебаниями АД и CBFV во время УНКП.

Материалы и методы

Мы повторно оценивали сигналы АД и CBFV у 23 молодых здоровых добровольцев (7 – женского пола, 16 - мужского, средний возраст 27.9 ± 4.0 лет, диапазон 21-36 лет) и у 15 более взрослых пациентов с выраженным атеросклерозом (5 – женского пола, 10 - мужского, средний возраст 64.0 ± 7.3 лет, диапазон 52-75 лет), у которых мы до этого оценивали влияние УНКП на АД и CBFV (5). В случае с пациентами, диагноз атеросклероза основывался на данных, по крайней мере, одного стеноза коронарной артерии с необходимостью интервенционного вмешательства и на наличии по крайней мере двух факторов риска атеросклероза. Факторы риска включали артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия, пожилой возраст и ожирение, определенное по индексу массы тела составляющим по крайней мере 30 кг/м^2 (9).

Ни у одного из пациентов в анамнезе не было других клинически важных системных заболеваний, в частности, неврологической патологии (5). Перед началом тестов, было проведено дуплексная сонография внечерепных артерий, чтобы исключить значимый стеноз сонной артерии.

Комитет по этике Университета Эрлангер-Нюрнберга утвердил проведение исследования. От каждого участника было получено письменно согласие в соответствии с Хельсинской декларацией.

Процедуры

Все тесты проводили после обеда между 14:00 и 18:00. Пациенты и здоровые добровольцы во время тестов находились в расслабленном и комфортном положении в тихой комнате со стабильными условиями окружающей среды. Всех участников попросили не употреблять никотин, кофеин и алкоголь за 18 ч до теста. Перед началом тестов пациенты и добровольцы отдыхали в течение, по крайней мере, 30 мин для того, чтобы обеспечить стабильную симпатическую и парасимпатическую сердечно-сосудистую модуляцию.

Мы непрерывно оценивали ЧСС с помощью стандартной ЭКГ с 5 отведениями от поверхностных кожных электродов, прикрепленных под правой и левой ключицами, правым и левым подвздошным гребнем и грудной клеткой. Мы непрерывно регистрировали АД в левой лучевой артерии на запястье с помощью неинвазивной аппланационной тонометрии (пациент держал при этом руку на уровне сердца). Тонометр состоит из комплекта из 31 расположенных на равных интервалах пьезорезистивных датчиков давления, автоматизированной системы позиционирования и устройства преобразования сигнала и первоначальной градуировки путем осциллометрического измерения манжет левой плечевой артерии (Colin PilotTM; Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, Техас, США). Чтобы исключить возможное вмешательство механических артефактов, вызванных УНКП, в непрерывное измерение АД монитором «Colin monitor» путем аппланационной тонометрии, мы поместили левое предплечье и руку на мягкую шину и на мягкую подушку, ослабляющую любые динамические движения в течение процедуры УНКП. Кроме того, мы проверяли надежность непрерывных значений АД, измеряемых в течение процедуры УНКП, путем повторного сравнения непрерывно измеряемых значений АД и значений, полученных с помощью общепринятого осциллографического измере-

ния на уровне плечевой артерии до и после УНКП. Мы регистрировали пики систолического, конечно-диастолического АД_s (АД_{sys}, АД_{dia}), пик АД повышенный УНКП во время диастолы (АД_{aug}), и среднее АД усредненное за весь цикл АД (АД_{mean}). Среднюю и увеличенную скорость мозгового кровотока (CBFV_{mean} and CBFV_{aug}) получали из проксимального сегмента средней мозговой артерии (СМА) с помощью транскраниальной доплеровской сонографии (Multidop XLTM; DWL, Зипплингер, Германия). СМА лоцировали через височное окно приблизительно на 1 см выше челюстной дуги на глубине 35-55 мм с частотой импульсов 2 МГц. Чтобы обеспечить надежность значений CBFV в течение УНКП из-за артефактов, вызванных движением, мы в первую очередь настроили индивидуальные сигналы TCD, выбрав глубину локации от 35 до 55 мм. При анализе, когда мы сравнивали значения CBFV каждого пациента в отдельности до УНКП с ее/его значениями CBFV в течение УНКП, но мы не сравнивали значения одного человека со значениями других людей, инсонированных на другой глубине. После оптимизации доплеровского сигнала, зонд прикреплялся к черепу с фиксированным углом с помощью повязки с настраиваемой системой позиционирования.

Все параметры фиксировались в покое и во время процедуры УНКП в течение 90 секунд. До УНКП время пробы заканчивалось за 90 сек до начала УНКП для избежания любого побочного влияния подготовительных процедур. Во время УНКП время пробы начиналось через 3 мин после запуска УНКП, т.е. после начального периода сердечно-сосудистой и ментальной адаптации к контрпульсации. Частота дыхания была 12 циклов в минуту (cpm) (0.2 Hz). Чтобы ознакомить участников исследования с частотой дыхания до исследования, их обучали следовать визуальным и словесным сигналам на вдох и выдох в течение 5 сек, т.е. перебить их нормальную частоту дыхания. Участники исследования должны были следовать дыхательному режиму 12 cpm, чтобы избежать помех, связанных с дыханием, автономной мозговой и сердечно-сосудистой модуляциями, а также обеспечить высокую стабильность биосигналов во время УНКП. Чтобы убедиться, что частота дыхания была постоянна, мы отслеживали ее с помощью индуктивного плетизмографа с двумя ремнями для грудной клетки и живота (Respirace CalibratorTM; Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, Нью-Йорк, США). Во время УНКП запускаемое электрокардиограммой диастолическое давление, приблизительно равное 250 мм рт. ст., ритмически и последовательно прилагалось к сосудистому ложе икр, бедер и ягодиц с помощью трех пар пневматических манжет (EESCP®, Vasomedical Inc., Westbury, NY, USA). Пальцевая плетизмография применялась для фиксирования реакции АД на УНКП и для оптимизации диастолического усиления АД путем настраивания временного промежутка между R-волной электрокардиограммы и началом волны контрпульсации.

Получение данных и их анализ

Все биосигналы передавались через аналоговое выходное устройство в систему получения данных и их анализа, настроенную под клиента (HRviewTM; Boston Medical Technologies, Wakefield, MA, USA). Аналоговые данные оцифровывались через 32-канальный аналоговый цифровой конвертер с разрешением 16-бит (CIO-DAS64-02/ 16; ComputerBoards Inc., Mansfield, MA, USA). Все данные передавались на персональный компьютер, дискретизировались на 1 kHz и сохранялись для автономного анализа. Из 90-секундных интервалов вы высчитали средние значения и стандартные отклонения всех биосигналов. (5). Кроме того, мы оценили сопротивление сосудов мозга (CVR) как отношение АД_{mean} на уровне локации и CBFV_{mean} (10). Все измерения выполняли, когда пациенты лежали в положении на спине. Считалось, что АД_{mean} на уровне локации близко соответствует АД_{mean} артерии на уровне запястья. Следовательно, CVR вычислялся делением АД_{mean} на CBFV_{mean}.

Спектральный анализ

Чтобы оценить воздействие симпатической и парасимпатической систем на ЧСС, АД и CBFV, мы оценивали вариабельность ЧСС, АД и CBFV с помощью спектрального анализа (11). Для целей спектрального анализа мы вручную очистили 90 сек. записи биосигналов до и во время УНКП от артефактов с помощью линейной интерполяции, преобразовали их на 4 Hz, а затем провели спектральную обработку с помощью алгоритма Блэкмана-Таки (Blackman-Tukey algorithm) (12, 13). Значения ЧСС, АД и CBFV показали медленные основные колебания, которые в значительной мере были опосредствованы волнообразной активностью симпатической и парасимпатической нервными системами (14-16). Симпатические и парасимпатические влияния на вариабельность ЧСС, АД и CBFV оценивали измерением мощности спектра низкой частоты (LF: 0.04-0.15 Гц) и высокой частоты (HF: 0.15-0.5 Гц). Ширина этих колебаний определялась как интеграл по кривым спектральной плотности мощности и выражалась как LF- и HF-мощности ЧСС (bpm²), АД (mmHg²) и CBFV (cm²/c²) (12, 15).

Так как изменения LF- и HF-мощностей ЧСС могут происходить из-за изменений общей мощности (11), то мы нормализовали LF- и HF-мощности, чтобы более точно измерить симпатическую и парасимпатическую сердечные модуляции (11). Для нормализации мощностей мы разделили LF- или HF-мощности на сумму LF- и HF-мощностей и умножили получившийся результат на 100 (17).

Можно считать, что механизмы СА отражают фильтр верхних частот, который смягчает медленные колебания АД, но пропускает быстрые колебания, такие как пульсирующие сигналы волн АД и CBFV (18, 19). Чтобы оценить динамическую ауторегуляцию, мы оценивали переход колебаний АД в осцилляции в CBFV, выполняя анализ функции преобразования и вычисляя прирост функции преобразования и фазовый сдвиг между AD_{mean} и $CBFV_{mean}$ в диапазоне низких частот, при условии, что наблюдалась значительная связь между обоими сигналами (19-21).

В пределах диапазона низких частот, связь между осцилляциями AD_{mean} и $CBFV_{mean}$ может быть оценена от 0 (т.е. нет связи) до 1 (т.е. максимальная связь) (11). В случае если связь была 0.5 или выше, то мы считали, что два сигнала имеют стабильное фазовое соотношение к данной частоте осцилляции, и сигналы считались синхронизированными друг с другом, следовательно, вычислялись прирост LF и фазовый сдвиг между колебаниями CBFV и BP.

Скорость мозгового кровообращения в СМА зависит не только от CVR нисходящих резистивных сосудов, но и напрямую от изменений сопротивляемости сосудов во всех других параллельных связанных частях циркуляторной системы. Следовательно, чтобы оценить динамическую СА, нужно измерять не только CVR. Динамическая СА связана с CVR только не напрямую, так как динамическая СА вычисляется как прирост функции преобразования между мощностями AD_{mean} и $CBFV_{mean}$ в симпатически опосредствованном диапазоне низких частот осцилляций сигналов. Чтобы настроить эти мощности на межиндивидуальные различия, вытекающие из разных для каждого участника исследования значений AD_{mean} или $CBFV_{mean}$, динамическую СА необходимо оценивать нормализацией прироста LF-мощностей $ADBP_{mean}$ и $CBFV_{mean}$ по индивидуальным значениям АД и CBFV (10, 18, 22). Следовательно, значения прироста функции преобразования, т.е. отношение LF мощностей $CBFV_{mean}$ к LF мощностям AD_{mean} нормализуются значениями AD_{mean} и $CBFV_{mean}$, т.е. умножаются на значение, которое получается идентичным со значением CVR ($CVR = BP_{mean}$ разделить на $CBFV_{mean}$) и выражается как нормализованный прирост в произвольных единицах (a.u.) (18).

Статистический анализ

Все данные представлены как $M \pm SD$. Для определения влияния УНКП на сердечно-сосудистую регуляцию и параметры СА мы применяли двухсторонний критерий Вилкоксона (Wilcoxon) для дальнейшего сравнения биосигналов до и во время УНКП у каждой группы. Уровень значимости был установлен как $P < 0.05$.

Результаты

Значения ЧСС, АД, CBFV, LF- и HF-мощности и прироста, и фазового сдвига между колебаниями АД и CBFV обобщены в табл.1.

Таблица 1. Результаты, зарегистрированные до и в течение процедуры УНКП

Группа	До УНКП	В течение УНКП	Wilcoxon (P-значение)
ЧСС уд. в мин			
Пациенты	69.7 ± 9.4	73.6 ± 9.1	<0.01
Контрольная группа	72.7 ± 9.0	75.6 ± 8.6	<0.05
LF _{nu} сердечного ритма (%)			
Пациенты	41.0 ± 18.3	47.4 ± 17.0	>0.05
Контрольная группа	33.9 ± 19.9	35.9 ± 16.0	>0.05
HF _{nu} сердечного ритма (%)			
Пациенты	59.0 ± 18.3	52.6 ± 17.0	>0.05
Контрольная группа	66.1 ± 19.9	64.1 ± 16.0	>0.05
AD_{mean} (ммHg)			
Пациенты	86.4 ± 20.0	92.4 ± 24.1	<0.01
Контрольная группа	83.4 ± 10.2	86.2 ± 9.8	<0.05
LF-мощность AD_{mean} , (ммHg ²)			

Пациенты	3.1 ± 2.1	1.1 ± 0.8	<0.05
Контрольная группа	2.7 ± 2.0	1.2 ± 1.0	<0.01
HF-мощность АД _{mean} (ммHg ²)			
Пациенты	3.0 ± 2.4	2.3 ± 2.3	>0.05
Контрольная группа	1.5 ± 1.3	3.0 ± 2.5	<0.01
BP _{aug} (ммHg)			
Пациенты		100.4 ± 23.9	
Контрольная группа		114.7 ± 13.3	
CBFV _{mean} (см/с)			
Пациенты	46.7 ± 11.5	47.0 ± 11.8	>0.05
Контрольная группа	55.0 ± 18.5	50.1 ± 17.0	<0.05
LF-мощность CBFV _{mean} (см ² /с ²)			
Пациенты	2.6 ± 1.9	2.4 ± 2.4	>0.05
Контрольная группа	2.0 ± 1.2	2.6 ± 2.1	>0.05
HF-мощность CBFV _{mean} (см ² /с ²)			
Пациенты	1.9 ± 1.2	2.7 ± 2.2	>0.05
Контрольная группа s	2.0 ± 2.2	3.0 ± 2.8	0.01
CBFV _{aug} (см/с)			
Пациенты		51.4 ± 11.9	
Контрольная группа		61.0 ± 15.0	
CVR ¼ BP _{mean} /CBFV _{mean} (ммHg/ссм)			
Пациенты	1.9 ± 0.7	2.0 ± 0.8	>0.05
Контрольная группа	1.6 ± 0.5	1.9 ± 0.5	<0.01
Прирост LF между АД и CBFV (см/с/ммHg)			
Пациенты	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.8	>0.05
Контрольная группа	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.5	>0.05
Прирост LF _{mean} = прирост x АД _{mean} /CBFV _{mean} (a.u.)			
Пациенты	1.2 ± 0.3	1.6 ± 0.7	>0.05
Контрольная группа	1.1 ± 0.4	2.1 ± 1.6	>0.05
Фаза LF между АД и CBFV (градусы)			
Пациенты	52.6 ± 25.8	53.4 ± 65.3	>0.05
Контрольная группа	44.7 ± 14.3	53.8 ± 25.2	>0.05

Все данные представлены как M ± SD.

P-значения < 0.05 указывают на значимую разницу между значениями, записанными до и во время УНКП.

ЧСС – частота сердечного ритма; АД_{mean} – среднее АД; АД_{aug} – аугментированное диастолическое АД; CBFV_{mean} – средняя скорость мозгового кровообращения; CBFV_{aug} – аугментированная скорость мозгового кровообращения; CVR – сопротивляемость сосудов мозга; LF – низкая частота; HF – высокая частота; LF_{norm}, нормализованная LF-мощность = LF-мощность/(LF-мощность + HF-мощность) x 100; HF_{norm}, нормализованная HF-мощность = HF-мощность/(LF-мощность + HF-мощность) x 100; Прирост_{norm}, нормализованный прирост = прирост x BP_{mean}/CBFV_{mean}; a.u., произвольные единицы.

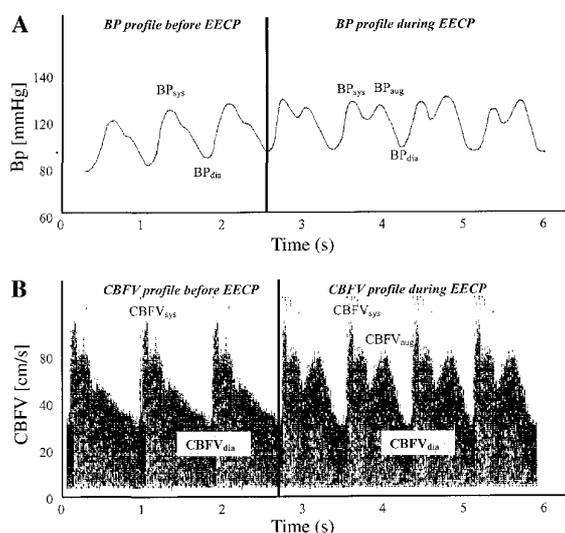


Рисунок 1. Формы волн АД (А) и скорости мозгового кровотока (CBFV) (В) до и в течение УНКП. УНКП вызывает второй пик АД и CBFV во время диастолы (АД_{aug}, CBFV_{aug}). (АД_{sys}, пик систолического АД; АД_{dia}, конечное диастолическое АД; CBFV_{sys}, пиковая систолическая скорость мозгового кровообращения; CBFV_{dia}, конечная диастолическая скорость мозгового кровообращения).

Здоровые добровольцы

В случае со здоровыми людьми УНКП вызвала типичный аугментированный диастолический пик АД_{aug} и СВФV (СВФV_{aug}; рис. 1). ЧСС и АД_{mean} были значительно выше во время УНКП, а СВФV_{mean} была значительно меньше во время УНКП по сравнению с исходным уровнем, о чем писалось ранее (5). В отличие от этого, значения CVR были выше во время УНКП по сравнению с исходным уровнем ($P < 0.01$).

Нормализованные LF- и HF-мощности HR значимо не изменялись под воздействием УНКП. В отличие от этого, LF-мощность АД_{mean} была ниже во время УНКП, чем на исходном уровне ($P < 0.01$). Механически вызванные HF-мощности АД_{mean} и СВФV_{mean}, однако, были значительно выше во время УНКП чем на исходном уровне ($P < 0.01$). Симпатически опосредствованная LF-мощность СВФV_{mean} оставалась неизменной во время УНКП у здоровых людей.

Подобным же образом, абсолютные и нормализованные значения прироста функции преобразования и фазового сдвига оставались неизменными во время УНКП (Рис. 3).

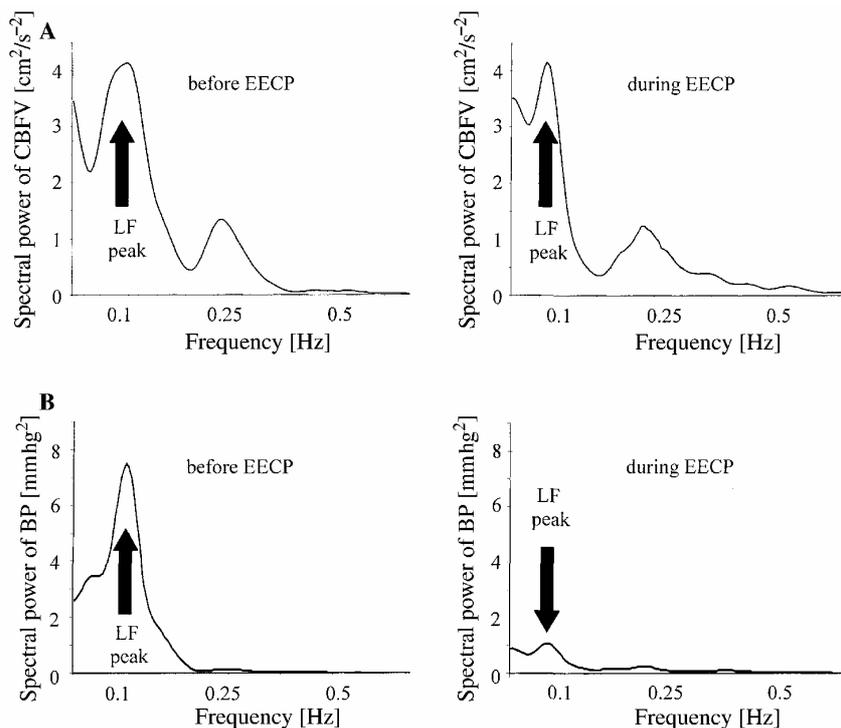


Рисунок 2. Спектральный анализ модуляции средней скорости мозгового кровообращения (СВФV_{mean}) (А) и среднего кровяного давления (ВР_{mean}) (В) до и в течение усиленной наружной контрпульсации (УНКП) у 65-летних пациентов с атеросклерозом. LF-мощность ВР_{mean} была ниже в течение УНКП, чем до УНКП. УНКП могла стимулировать артериальные барорецепторы, приводя тем самым к симпатическому отмену. LF-мощность СВФV_{mean} не изменилась в течение УНКП. Следовательно, изменения колебаний LF кровяного давления были перенесены не полностью на систему сосудов мозга, что указывает на неповрежденную динамическую мозговую ауторегуляцию.

Пациенты с атеросклерозом

Несмотря на старший возраст и наличие атеросклероза, у пациентов наблюдались изменения сердечно-сосудистых параметров, которые были довольно схожи с изменениями параметров здоровых людей.

Так же как и у здоровых людей, у пациентов отмечали значительно большие значения ЧСС и АД_{mean} во время УНКП по сравнению с исходным уровнем. УНКП также приводила к типичному усилению АД и аугментированной СВФV во время диастолы, как мы писали ранее (5) (рис. 1). В отличие от молодых людей, СВФV_{mean} не уменьшалась (5), а CVR не увеличивалась, оставалась неизменной во время УНКП.

LF-мощность АД_{mean} также была ниже во время УНКП ($P < 0.05$), в то время как LF-мощность СВФV_{mean} оставалась неизменной во время УНКП (Рис. 2). УНКП не повлияла на HF-мощности АД_{mean} и СВФV_{mean}. Так же как, и у здоровых лиц, УНКП не изменила прирост функции преобразования и фазовый сдвиг у более взрослых пациентов. Нормализованный прирост функции преобразования также оставался неизменным (рис. 3).

Обсуждение

В результате нашего исследования мы пришли к двум основным выводам, касающимся центральной и периферической автономной модуляции в течение процедуры УНКП у здоровых людей и пациентов с атеросклерозом. УНКП не влияет на динамическую СА в обеих группах, что доказывает-

ся неизменными значениями прироста функции преобразования и фазового сдвига между осцилляциями АД и CBFV, и ЕЕСР не имеет сильного влияния на автономную сердечно-сосудистую модуляцию.

В обеих группах (молодые здоровые участники и более взрослые пациенты с атеросклерозом) УНКП типично увеличивала АД и CBFV во время диастолы и повышала среднее АД (5). Основная

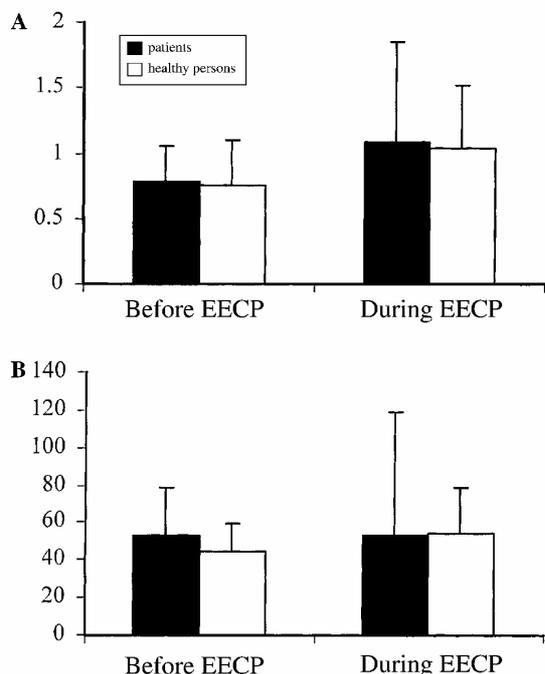


Рисунок 3. Прирост функции преобразования (А) и фазовый сдвиг (В) между колебаниями среднего кровяного давления (BP_{mean}) и средней скорости мозгового кровообращения ($CBFV_{mean}$) в диапазоне низких частот у 15 пациентов с атеросклерозом и 23 здоровых людей до и в течение УНКП. Прирост функции преобразования, как и фазовый сдвиг, оставались неизменными в обеих группах, что указывает на то, что УНКП не влияет на динамическую мозговую ауторегуляцию.

разница между группами заключалась в том, что наблюдали легкое, но заметное уменьшение средней CBFV (с 55.0 до 50.1 см/с) и увеличение CVR в группе здоровых, а в группе пациентов УНКП никак не повлияла на $CBFV_{mean}$ и CVR. Мы же ожидали, что CBFV останется неизменной с адекватной СА, несмотря на изменения АД во время УНКП.

Мы предположили, что уменьшение CBFV, наблюдаемое у молодых участников исследования, является избыточной реакцией неповрежденной СА на более высокую частоту увеличения АД во время УНКП с двумя раздражителями в одном сердечном цикле и на увеличение среднего АД. Мы допустили, что ауторегуляционная реакция молодых участников вызвала снижение сопротивления сосудов мозга вниз по направлению от зоны локации, в то время как, пациенты не смогли прореагировать таким же образом из-за ограниченной эластичности сосудов.

Из-за снижения систолического пика и того же повышения АД во время УНКП, профиль АД сглажен, что приводит к более ламинарному напряжению сдвига. Было предположено, что ламинарное напряжение сдвига влечет за собой дилатацию сосудов, например, из-за высвобождения окиси азота. Следовательно, уменьшение CBFV в проксимальной СМА у здоровых добровольцев может быть не только из-за констрикции мозговых сосудов вниз по направлению от зоны локации, но, и возможно, из-за дилатации проксимального участка СМА в результате высвобождения окиси азота вызванное напряжением сдвига (23-25).

По аналогии, мы предположили, что CBFV у пациентов оставалась неизменной во время УНКП, потому что атеросклеротические изменения стенок сосудов и сниженный выброс окиси азота привели к меньшей степени констрикции внутримозговых сосудов, и стали причиной меньшей NO дилатации проксимального сегмента СМА. Следовательно, у пациентов с атеросклерозом, местная дилатация СМА могла быть менее выраженной. Однако, так как мы не верифицировали патологию малых церебральных сосудов прямыми способами, такими как магнитно-резонансная томография, мы не в состоянии продемонстрировать тот факт, что у наших пациентов на самом деле был церебральный атеросклероз.

В некоторых сигналах наблюдаются медленные основные колебания, которые опосредствованы в большей степени волнообразной активностью автономной нервной системы (14-16). Парасимпатические модуляции ЧСС наиболее связаны с дыханием, например частота 0,2 Гц с ритмом дыхания 12 cpm (12, 14-16). Считается, что парасимпатические респираторные воздействия в ответе за модуляцию ЧСС, которая отражается в так называемом диапазоне высоких частот (HF) от 0.15 до 0.5 Гц (12, 14-16). Следовательно, мы использовали модуляции ЧСС в диапазоне высоких частот как индекс парасимпатической модуляции (12, 14-16).

Напротив, колебания сигналов АД и CBFV в высоком диапазоне частот являются в первую очередь механическим следствием повышения венозного возврата, вызванного дыханием (12, 14-16). Однако, на частоте ниже 0.15 Гц все еще встречаются парасимпатические воздействия, в то время как считается, что колебания сигналов АД и CBFV в так называемом низком диапазоне частот между 0.04 и 0.15 Гц связаны только с симпатическим отделом нервной системы (12, 14-16). Следовательно,

мы определили степень симпатической модуляции сигнала из величины модуляций АД и CBFV в низком диапазоне частот (12, 14-16).

И у пациентов и у добровольцев отмечалась сходная адаптация их симпатически опосредствованной модуляции во время контрпульсации. В обеих группах наблюдали снижение LF-мощностей АД_{mean} во время УНКП. Вытягивание симпатической модуляции АД может быть вызвано стимуляцией барорецепторов. Норман и Кеннеди (Normann and Kennedy) предположили, что наличие двух пиковых давлений в одном сердечном цикле может стимулировать артериальные барорецепторы (26). Кроме того, повышенное среднее АД во время УНКП может способствовать повышенной барорецепторной активности (11). Снижение симпатической активности во время УНКП должно привести к снижению ЧСС. До сих пор мы наблюдали повышение ЧСС в обеих группах. Мы предположили, что влияние повышенного венозного возврата и центрального венозного давления во время контрпульсации (3) доминирует над любым барорефлексом, опосредующим снижение ЧСС, и приводит к увеличению ЧСС. Кроме того, снижение АД во время УНКП может вызвать разгрузку барорецепторов, приводящую к кардио-вагальной абстиненции и симпатической активизации, что может также внести свой вклад в ускорение ЧСС.

Наоборот, модуляции АД на низких частотах, LF-мощности CBFV_{mean} не изменялись во время контрпульсации в обеих группах. Это расхождение между симпатической модуляцией АД и CBFV указывает на то, что изменения в колебаниях LF АД не были полностью перенесены на систему сосудов мозга (6, 7, 27). Таким образом, полученные данные о сохраненной симпатической модуляции CBFV при уменьшенной симпатической модуляции АД указывают на то, что динамическая СА, т.е. способность церебральных резистивных сосудов амортизировать низкочастотные колебания АД, оставалась неповрежденной не только у здоровых, но и у пациентов с атеросклерозом.

Более того, УНКП не влияет на прирост функции преобразования или фазовый сдвиг между осцилляциями АД и CBFV. Вычисления прироста функции преобразования и фазового сдвига были достаточно хорошо установлены для оценки динамической СА и обеспечивают более точный анализ реакции ауторегуляции на УНКП.

Анализ функции преобразования осцилляций среднего АД_{mean} как входных сигналов СА и осцилляций CBFV_{mean} и выходных сигналов можно использовать для вычисления прироста между обоими параметрами. Этот прирост отражает степень, в которой наблюдается передача колебаний АД на колебания CBFV или амортизация этих колебаний путем механизма ауторегуляции (11, 19). Низкий прирост функции преобразования указывает на достаточную амортизацию колебаний АД церебральными резистивными сосудами, т.е. неповрежденную СА (11, 19).

Кроме того, фазовое соотношение между осцилляциями АД_{mean} и CBFV_{mean} можно использовать для определения качества СА. Дил и др. (Diehl et al.) показали, что осцилляции АД, вызванные ритмом дыхания 6 срм вырабатывают похожие осцилляции CBFV, которые не только смягчаются, но также сдвигаются влево из-за действия СА как фильтра высоких частот (11, 20). Повышение АД, вызванное равномерным дыханием активирует СА. Ауторегуляция вызывает контррегуляцию сосудистого резистивного ложа с сужением кровеносных сосудов. Эта контррегуляция приводит к тому, что CBFV достигает максимального значения до того, как повышение АД достигнет своего максимума. В то время, как АД достигает максимума, саморегуляционные эффекты уже начинают замедлять CBFV. Когда в итоге АД снижается, CBFV снижается еще быстрее из-за продолжительной реакции на предшествующее повышение АД. По мере дальнейшего снижения АД, ауторегуляция начинает противостоять снижению CBFV путем дилатации резистивного ложа. И опять, CBFV достигает своего минимального значения до того, как АД достигнет своего. Следовательно, CBFV восстанавливается до следующего подъема АД. Это соотношение между осцилляциями АД и CBFV можно описать вычислением фазового сдвига между опережающим сигналом CBFV и запаздывающим сигналом АД (11, 20). Согласно Дилу и др. (Diehl et al.), фазовый сдвиг между осцилляциями АД и CBFV, вызванный равномерным дыханием со скоростью 6 срм, составляет от 30 до 90°. Понижение фазового угла ниже этих нормальных значений указывает на более пассивное поведение церебрального резистивного ложа, и является признаком поврежденной СА (11, 18, 20).

Стабильность обоих параметров во время УНКП подтверждает предположение, сделанное во время нашего прежнего анализа (5) CBFV о том, что УНКП не подвергает риску СА. Очевидно, что УНКП не ослабляет механизмы, защищающие церебральные сосудистые ложа от изменений АД и поддерживающие стабильность церебрального кровообращения путем смягчения осцилляций ВР.

В заключение, настоящее исследование подтверждает тот факт, что УНКП не подвергает риску динамические механизмы СА. Прирост функции преобразования и фазовый сдвиг между осцилля-

циями АД и СВФV остаются неизменными во время контрпульсации не только у молодых здоровых лиц, но и у группы более взрослых пациентов с атеросклерозом, для которых УНКП может стать альтернативным методом лечения ИБС. Для этих пациентов УНКП, по всей видимости, не представляет опасности, как например риск неадекватного увеличения церебральной перфузии с последующими осложнениями, такими как кровоизлияние в мозг (5).

В настоящем исследовании мы не пытались оценить возможные побочные эффекты УНКП на мозговое кровообращение или ауторегуляцию у любых пациентов с высоким риском и в критическом состоянии. Соответственно, мы не можем исключить противопоказания для лечения пациентов в критическом состоянии, например пациентов в кардиогенном шоке с низким АД. Фактически, если применять УНКП для лечения пациентов во время кардиогенного шока и с низким АД, то может возникнуть неадекватная коронарная перфузия и изменение СА.

Список литературы

1. Applebaum RM, Kasliwal R, Tunick PA et al. Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow. *Am Heart J* 1997;133:611–5.
2. Suresh K, Simandl S, Lawson WE et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:649–53.
3. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, Abe S, Kaneko N, Sakio H. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:1139–41.
4. 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.
5. Werner D, Marthol H, Brown CM, Daniel WG, Hilz MJ. Changes of cerebral blood flow velocities during enhanced external counterpulsation (EECP). *Acta Neurol Scand* 2003;107:405–11.
6. Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundoerfer B. Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial Doppler sonography. *Fortschr Neurol Neurochir Psych* 2000;68:398–412.
7. Ursino M. Mechanisms of cerebral blood flow regulation. *Crit Rev Biomed Eng* 1991;18:255–88.
8. Ohta K, Gotoh F, Shimazu K et al. Locus coeruleus stimulation exerts different influences on the dynamic changes of cerebral pial and intraparenchymal vessels. *Neurol Res* 1991;13:164–7.
9. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multipleriskfactor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481–92.
10. Schondorf R, Benoit J, Wein T. Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *Stroke* 1997; 28:1564–8.
11. Hilz MJ. Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown R, Bolton C, Aminoff M, eds. *Neuromuscular function and disease*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002;1899–929.
12. Hilz MJ, Stemper B, Sauer P, Haertl U, Singer W, Axelrod FB. Cold face test demonstrates parasympathetic cardiac dysfunction in familial dysautonomia. *Am J Physiol* 1999;276:R1833–9.
13. Hilz MJ, Axelrod FB, Braeske K, Stemper B. Cold pressor test demonstrates residual sympathetic cardiovascular activation in familial dysautonomia. *J Neurol Sci* 2002;196:81–9.
14. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991;261:H1231–45.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
16. Bernardi L, Passino C, Robergs R, Appenzeller O. Acute and persistent effects of a 46-kilometer wilderness trail run at altitude: cardiovascular autonomic modulation and baroreflexes. *Cardiovasc Res* 1997;34:273–80.
17. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178–93.
18. Blaber AP, Bondar RL, Stein F et al. Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke* 1997;28:1686–92.

19. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 1998;274:H233–41.
20. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlit P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 1995;26:1801–4.
21. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989;256:H153–61.
22. Brys M, Brown CM, Marthol H, Franta R, Hilz MJ. Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1048–54.
23. Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:47–57.
24. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;81:177–99.
25. Stepp DW, Nishikawa Y, Chilian WM. Regulation of shear stress in the canine coronary microcirculation. *Circulation* 1999;100:1555–61.
26. Normann NA, Kennedy JH. Arterial baroreceptor responses to intra-aortic balloon assistance. *J Surg Res* 1971;11:396–400.
27. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow—a brief review. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;59:3–10.

УНКП у больных с электрокардиостимуляторами и нарушениями ритма сердца

Anthony Ochoa, MD, Major, USAF, MC, Chief Division of Cardiology
Wright Patterson Medical Center, Wright Patterson Air Force Base, OH, USA

В настоящее время стабильная стенокардия напряжения является основным показанием для УНКП. Много больных с рефрактерной стенокардией имеют признаки ишемической кардиомиопатии – сочетание приводящее в высокому риску желудочковых аритмий (ЖТ/ФЖ), фибрилляции предсердий (ФП), тяжелому поражению проводящей системы сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС), им необходима имплантация постоянного электрокардиостимулятора или дефибриллятора (ЭКС/Д).

Применение имплантированных электронных устройств в терапии заболеваний сердца в последнее время увеличилось в несколько раз. Отдельные данные показали, что УНКП у больных со стабильной стенокардией и постоянными электрокардиостимуляторами и/или аритмиями, может значительно улучшить их состояние и качество жизни. Международный регистр больных УНКП (МРП УНКП) был создан, чтобы отслеживать демографию и результаты лечения, чтобы оценить его безопасность и эффективность, применяемого у разнородной группы больных. Данные МРП УНКП по больным с имплантированными дефибрилляторами и/или электрокардиостимуляторами, а также с ФП, были проанализированы для того, чтобы определить безопасность и эффективность УНКП именно среди этой когорты больных. Показано, что применение УНКП одинаково безопасно и эффективно, и не отличается по вероятности событий без ЭКС/Д и/или ФП. Данные МРП УНКП по пациентам с ФП были представлены на Ежегодных научных сессиях Американского Кардиологического Колледжа в 2003 году (см. выдержку ниже), после чего было опубликовано руководство, содержащее краткий обзор опыта по лечению таких пациентов.

На основании анализа клинического опыта работы с больными с ICD/ЭСС и ФП, зарегистрированных в МРП УНКП, Управление по контролю за продуктами и лекарствами (США) пересмотрело противопоказания к терапии УНКП в пользу пациентов с электронными сердечными приборами и нарушениями сердечного ритма, а также внесло поправки в противопоказания к нарушениям сердечного ритма на «Аритмии, которые могут совмещаться с запуском системы УНКП».

Независимо от ритма (например, нормальный синусовый ритм, ритм ЭКС, фибрилляция предсердия), по нашему опыту, большинство пациентов очень хорошо переносят лечение УНКП при ЧСС 50-80 уд. в мин. Однако, при частой эктопии (наджелудочковой или желудочковой) или тахикардии (>100 уд. в мин) продолжительность компрессии слишком мала для проведения эффективной контрпульсации. И, наоборот, при брадикардии (<50 уд. в мин) компрессия слишком длительная, что может причинять некоторый дискомфорт пациенту. В таких случаях, рекомендуется контролировать пульс пациента и начинать лечение УНКП только тогда, когда будет достигнута соответствующая частота ритма сердца.

Ведение больного с нерегулярным ритмом, высокой и низкой частотой сердечного ритма, а также больных с постоянным ЭКС, поддерживающим или нет функцию адаптации сердечного ритма, является трудностью, с которой приходится сталкиваться клиницистам УНКП. У новичков неизбежно возникает вопрос «Надо ли выключать функцию адаптации сердечного ритма на продолжительность всего курса УНКП?». Единственное, что я могу ответить, что нет единой точки зрения при лечении больных с помощью УНКП в таких обстоятельствах. Я могу посоветовать в первое время проводить УНКП терапию в обычном режиме, предупредив больного, что может потребоваться несколько сеансов, чтобы «проработать неполадки», благодаря его/ее за терпение.

Для тех, у кого уже есть опыт в проведении УНКП терапии, известно, что первые сеансы обычно являются для пациентов периодом приспособления, независимо от того, есть ли у них ICD/ЭСС или аритмия. Если пациент сильно двигается, и это влияет на основной ритм таким образом, что пульсация УНКП либо слишком быстрая или значительно замедленная, поместите пациента в другом положении, или положите на процедурный стол дополнительный матрас, чтобы уменьшить

движение. Если помогло – то проблема решена, в противном случае, возможно, придется выключать адаптивную функцию или сменить параметры настройки ЭКС.

Другой проблемой может быть «сложность синхронизации» у больного с ЭКС «по требованию», который переключается между свойственным пациенту ритмом и задаваемым. С согласия лечащего врача, а также после тестового сеанса, на переносимость больного большей частоты сердечного ритма, такой тип ЭКС может быть перепрограммирован на опережение свойственного пациенту ритма для получения стабильной, равномерной ЭКГ для эффективной синхронизации и повышения комфортности процедуры. Полезным для поддержания стабильного ритма сердца и пульса также может оказаться снижение требуемого порога или увеличение чувствительности.

Если процедурная УНКП оснащена соответствующим образом, то лучше всего перепрограммировать стимуляторы на месте до и после каждой процедуры. В противном случае, перепрограммирование следует произвести до начала лечения на весь его курс. Если не уверены, что справитесь сами, то представитель фирмы-изготовителя ICD/ЭСС может помочь вам перепрограммировать прибор перед первым сеансом для того, чтобы содействовать лечащему врачу в определении лучшего лечения для конкретного пациента.

Ожидается, что количество больных с нарушениями ритма сердца и имплантированными ЭКС будет расти, по мере того, как в США продолжается значительный рост числа больных с ожирением, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью и ИБС в молодом возрасте. И хотя, использование таких приборов привело к снижению смертности, до сих пор, врачей беспокоит вопрос о совместимости этих приборов и других технологий. Данные МРП УНКП свидетельствуют о том, что такие больные могут получать сеансы УНКП с той же степенью безопасности и эффективности, что и больные без ЭКС и нарушений ритма сердца, но при условии постоянного контроля за сердечным ритмом. Обнадешивает тот факт, что в будущем, у больных, проходящих курс УНКП, не будет значительных проблем по совместимости с другими технологиями. Тем не менее, такие больные будут получать такое же внимание, как и все пациенты, проходящие курс УНКП, а некоторым может понадобится настройка параметров программ ЭКС/Д или корректировка режима лекарственной терапии для лучшей переносимости и получения оптимального терапевтического эффекта.

Фибрилляция предсердий не снижает клиническую эффективность усиленной наружной контрпульсации (УНКП) у больных со стенокардией: результаты Международного регистра пациентов УНКП

Исходные данные: УНКП является неинвазивным аналогом внутриаортальной баллонной контрпульсации и применяется для лечения рефрактерной стенокардии. Частое вмешательство в импульсы, вызванное нерегулярным ритмом фибрилляции предсердий может снизить клинический эффект от применения УНКП.

Методы: В Международный регистр пациентов УНКП последовательно вносятся пациенты с хронической стенокардией, проходящие лечение УНКП. Мы проанализировали демографические и клинические данные о 1485 пациентах из более, чем 90 международных клиник. У 213 больных была ФП и 1272 больных были с синусовым ритмом. УНКП проводилась ежедневно в течение 1-2 ч всем больным, общее количество часов для каждой группы ($M \pm SD$, 33 ± 10 ч) и процент выполнения (80% против 83%) были примерно одинаковыми.

Результаты: Пациенты с ФП были старше (70 ± 10 лет против 66 ± 10 лет), у них чаще были в анамнезе ИМ (78% против 69%) и признаки застойной сердечной недостаточности (54% против 31%); у всех $p < 0,005$. В обеих группах было отмечено сопоставимое снижение потребности в нитроглицерине ($M \pm SD$, $-7,4 \pm 9,1$ против $-6,9 \pm 0,3$ таб/неделю), количество приступов стенокардии в неделю ($-8,3 \pm 12$ против $-7,7 \pm 10,3$), и снижение ФК стенокардии на 1 и более класс (76% против 74%) (у всех $p=NS$). Диастолическое усиление было одинаковым в обеих группах как по соотношению пиков (систолического и диастолического), так и по соотношению площади под кривой давления (табл. 1). Неблагоприятные коронарные события и кровотечения возникали редко в обеих группах ($p=NS$).

Таблица 1.

	Первый час УНКП		Последний час УНКП	
	Без ФП	ФП	Без ФП	ФП
ФК (%): отсутствие стенокардии	0	0	20.8	18.8
I	3.5	0.9	19.6	20.5
II	14.2	10.3	32.1	31.8
III	60.6	62.0	21.5	22.2
IV	21.6	26.8	6.1	6.8
Использование нитроглицерина (%)	70.1	72.9	39.9	33.7
Соотношение пиков кривой давления	0.78±0.5	0.78±0.7	1.00±0.6	0.97±0.8
Соотношение площади под кривой пиков давления	0.95±0.6	0.86±0.6	1.23±0.7	1.12±0.7
P=NS для всех				
Заключение: пациенты с ФП получают такие же результаты от УНКП, какие и пациенты без ФП. Пациенты с ФП хорошо переносят сеансы УНКП. ФП не влияет на увеличение диастолического усиления во время УНКП.				

Терапия УНКП: Долговременность клинического эффекта

База данных Международного регистра пациентов УНКП была заморожена 26.07.2004.

Таблица отражает результаты лечения больных через 6, 12 и 24 месяца после курса сеансов УНКП (не менее 35 часов) из 30 клиник.

Демографические данные:	
Средний возраст – 66,5 лет	
Возраст более 65 - 57,9 %	
Мужской пол - 74,7 %	
История болезни:	
Продолжительность ИБС 11,5 лет	
Предшествующие интервенционные вмешательства БАП/АКШ	88,3%
Анамнез ИМ	71,2%
ХСН	32,2%
Диабет	41,7%

Таблица 2.

	До УНКП (N=1551)	Сразу после УНКП (N=1283)	Через 6 месяцев (N=1215)	Через 12 месяцев (N=1551)	Через 24 месяца (N=1105)
	%	%	%	%	%
Отсутствие стенокардии	-	16.5	23.9	26.6	28.8
ФК I	10.7	22.0	19.8	18.9	19.9
ФК II	8.1	45.7	36.5	34.0	30.0
ФК III	65.6	13.5	16.3	16.5	17.4
ФК IV	24.5	2.3	3.5	4.0	4.0
Улучшение на 1 или более ФК	-	86.0	-	-	-
Улучшение на 2 или более ФК	-	41.9	-	-	-
Без увеличения ФК стенокардии после УНКП	-	-	79.1	75.7	74.3
Уменьшение ФК стенокардии по сравнению с ситуацией до УНКП	-	86.0	83.0	81.5	81.7
Использование нитроглицерина	76.3	34.6	48.1	50.3	47.2

N – количество больных, о которых предоставлены сведения в указанные временные отрезки.

Клиники, включенные в МРП УНКП:

Адвентистский госпиталь «Тенистая роща» Центр для реабилитации кардиологических больных и УНКП, Роквилль

Адвентистский госпиталь «Тенистая роща» для реабилитации кардиологических больных и Центр УНКП готовится отметить шестую годовщину проведения УНКП. С 1998 г. мы успешно пролечили более 180 пациентов.

С момента основания, наш центр переводили несколько раз. Мы все слышали истории «Я помню время...» - у нас есть своя история. Мы помним время, когда лечение УНКП не компенсировалось медицинской страховкой. Наш центр был одним из первых, предлагавших возможность лечения с помощью УНКП в штате Мэриленд, УНКП система была установлена в Адвентистской Больнице для амбулаторных больных кардиологического профиля, как собственность Службы здравоохранения Адвентистов. В то время все больные оплачивали лечение самостоятельно. Мало того, что было трудно убедить их пройти лечение, так как немного больных слышали об УНКП, нам приходилось говорить им, что им придется выложить из своего кармана несколько тысяч долларов, потому что страховка не компенсирует это лечение. Когда мы услышали, что программа страхования здоровья престарелых Medicare стала выплачивать за УНКП, это был великий день.

С 1998 г. мы прошли длинный путь. В 2000 Центр реабилитации и УНКП перенесли в Адвентистский госпиталь «Тенистая роща», общественный госпиталь в пригороде Вашингтона, округ Колумбия. Мы можем обслуживать на нашей системе УНКП восемь пациентов в день, мы лечим больных от Аризоны до Вермонта.

Наш главный врач, Д-р Дэнис Фридман, с самого начала был ярким сторонником УНКП. Д-р Фридман – кардиолог-интервенционист, верящий в то, что больные заслуживают безупречного обслуживания – лучшего, из того, что мы можем им дать в каждом конкретном случае, включая неинвазивные методы лечения, такие как УНКП.

Успехом наша программа обязана, прежде всего, врачам, работающим с УНКП. У нас у всех разнообразное образование и все мы проходили подготовку по УНКП и реабилитации кардиологических больных. Гейл М. Дрискилл, дипломированная медсестра, бакалавр медицинских наук, клинический координатор по УНКП работает медсестрой в сфере реабилитации и лечения кардиологических больных уже 34 года. Барбара Кортни, управляющая центра УНКП «Тенистой рощи» (и врач УНКП), имеет степень магистра наук в физиологии, является дипломированным клиническим физиологом по физическим нагрузкам и состоит в американской ассоциации реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Михаэль Пейн имеет степень магистра в физиологии/реабилитации кардиологических больных и является сертифицированным специалистом по лечению и предотвращению диабета. Мэт Дезмонд имеет степень магистра в физиологии. Ян Шуман, дипломированный медбрат, проработал в этой области более 30 лет. Все вместе, мы творчески подходим к процессу, чтобы наши пациенты чувствовали себя комфортно, и чтобы они получили курс эффективного лечения.

Так как мы являемся частью Реабилитационного центра, наши больные могут посещать всевозможные процедуры, такие как классы по уменьшению риска осложнений и релаксации, а также встречи с диетологами. После завершения курса УНКП большинство наших больных участвуют в программе по выполнению физических упражнений в госпитале под контролем врачей. Тем, кто не хочет посещать занятия в центре, выдаются пособия по выполнению упражнений дома.

Мы участвовали в 1 –й и 2 –й фазах МРП УНКП, и это дает нам возможность следить за нашими больными. МРП УНКП 1 показал, что у 80,6% наших больных улучшилось состояние на ≥ 1 ФК стенокардии (по классификации Канадского Общества кардиологов), и более того, МРП УНКП 2 показал, что у 92,7% наших больных улучшилось состояние на ≥ 1 ФК. Это так замечательно – говорить с пациентами спустя три года после того, как они прошли лечение УНКП и слышать, как у них все хорошо. Пациенты очень ценят это внимание.

То, что мы видим улучшение после процедуры УНКП, поддерживает наш оптимизм по поводу самой терапии. Все труды вознаграждаются, когда больной, который не мог пересечь и комнаты без появления стенокардии, и начинает больше ходить после начала процедур и уже в состоянии заниматься на беговой дорожке или велосипеде спустя неделю после окончания лечения с помощью УНКП.

Наша цель: помогать нашим больным улучшать эффект, полученный после УНКП, чтобы они могли наслаждаться улучшенным качеством жизни, которое УНКП вернула им.

Последние презентации:

Европейское общество кардиологии, последние данные по сердечной недостаточности 2004 Вроцлав, Польша 12-15 июля 2004 года.

Сравнение клинических исходов, выживаемости у больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка перенесших сеансы усиленной наружной контрпульсации и чрескожное коронарное вмешательство.

Библиографию см. На сайте МПП УНКП: www.edc.gsph.pitt.edu/iepr/

На сайте Vasomedical: www.eecp.com

Клинические заметки

Ведение пациентов с электрокардиостимулятором.

- Самая распространенная проблема – внезапное учащение частоты сердечных сокращений (иногда до 120 уд. в мин), вызванное активацией адаптационного ответа ЭКС. Движения во время процедуры УНКП напоминают физические нагрузки, и стимулятор соответственно реагирует на это. Этот режим можно дезактивировать до начала процедуры, и снова активировать после ее окончания, либо отключить его на все время лечения УНКП. Обычно выбор зависит от технических возможностей по перепрограммированию прибора, а также от потребностей и переносимости больного.
- У системы УНКП могут возникнуть трудности с триггером при очень широком комплексе QRS, или она может «увидеть» высокоамплитудный зубец Т и запуститься с него, вместо зубца R или в дополнение к ней. Справиться с такими проблемами можно следующим образом: меняя черный и белый электрод, пробуя разные положения схем отведения, изучая стандартную 12-канальную ЭКГ больного в поиске самого узкого QRS комплекса, с положительным R зубцом и минимальным по амплитуде зубцом Т.
- Если у больного смена ритма ЭКС и своего собственного, система УНКП терапии будет останавливаться при каждой смене ритма, так как она «переучивает» ЭКГ. Частая смена ритмов сердца может вызвать неприятные ощущения у больного, а так же повлиять на эффективность терапии. В таком случае, для регулирования ритма можно перепрограммировать ЭКС на опережение собственного ритма, снизить требуемый порог, или увеличить чувствительность. Если применяется угнетение собственного ритма, то желательно перепрограммировать ЭКС до и после каждого сеанса, так как для больного может оказаться тяжелым переносить учащенный сердечный ритм в течение продолжительного времени.

Список литературы

1. Ochoa A, O'Neill W, Almany S. Atrial fibrillation does not degrade the clinical benefits from enhanced external counterpulsation therapy in patients with chronic angina: results from the International EECPP Patient Registry. JACC 2003. 41;6(Suppl A):379A.
2. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the Miracle ICD Trial. JAMA 2003. 289; 20: 2685-94.
3. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, et al. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). Am J Cardiol. 2003. 1;91:1090-5.

Качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью

Bradley Bart, MD

Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN, USA

Большинство из нас понимают выражение «качество жизни» в очень прямом и индивидуальном смысле. Может быть, оно означает: возможность приходить с работы домой на обед со своей семьей, наслаждаться отдыхом в свободное время или быть здоровым. Иногда сложно представить, как все эти вещи могут быть измерены и рассчитаны, да так, чтобы они имели определенный смысл для медицинского сотрудника. Хотя, качество жизни, связанное со здоровьем, является очень важным медицинским параметром, которое мы оцениваем каждый день, когда спрашиваем наших пациентов: «Как сегодня у вас дыхание? Сколько приступов стенокардии было у вас на прошлой неделе? Были ли Вы в состоянии добраться до дома нормально?»

В этой статье обсуждается, что означает качество жизни, связанное со здоровьем, как оно измеряется, и почему это важно для пациентов с хроническим заболеванием в целом и, в особенности, для больных с сердечной недостаточностью.

Качество жизни, определяется как «показатель, характеризующий влияние заболевания или его терапии на обычную или ожидаемую хорошо переносимую физическую, эмоциональную или социальную нагрузку» (современный оперативный режим 11.3). Этот показатель является субъективным и может измеряться только с точки зрения перспектив больного, а не врача. Существует большое количество важных параметров, которые составляют качество жизни, связанное со здоровьем, и большинство экспертов согласны с тем, что некоторые или все ниже перечисленные, обычно, имеют непосредственное отношение к этой нормально проблеме:

1. Физическое состояние – симптомы, обусловленные патологией, такой как стенокардия, одышка, отеки;
2. Функциональное состояние – способность больного заниматься тем видом деятельности, который возможен на работе и в свободное время;
4. Эмоциональное состояние – чувство счастья, депрессии или тревоги;
5. Взаимоотношения в семье – состояние отношений между членами семьи;
6. Социальное здоровье – участие в общественной деятельности, которая является важной для пациента;
7. Удовлетворенность лечением; и
8. Сексуальность / интимные отношения.

Врач, занимающийся лечением больных с сердечной недостаточностью, согласится, что любой из указанных параметров, может оказать отрицательное влияние на течение заболевания. На самом деле, пациенты с сердечной недостаточностью более слабые и качество жизни у них тоже ниже, чем у больных с каким либо другим хроническим заболеванием. Понимание того, что сердечная недостаточность влияет на все аспекты качества жизни человека, является важным для врача, потому что хорошая медицинская помощь - это несколько больше, чем увеличение продолжительности жизни. Влияние на продолжительность жизни – золотой стандарт в оценке большинства «классических» исследований сердечной недостаточности. Исследования, которые мы цитируем каждый день, V-HeFT, CONSENSUS и SOLVD появились в заголовках тогда, когда тестируемое лекарство увеличило выживаемость больных с сердечной недостаточностью.

Однако, размышляя о качестве жизни, результаты клинических испытаний трудно интерпретировать. Все согласятся, что лечение, которое увеличивает выживаемость и качество жизни, будет пользоваться спросом. Но что делать, когда отсутствует снижение смертности (или даже наблюдается незначительное увеличение смертности) и значимое улучшения качества жизни? Приемлемо ли лечение, которое не влияет на смертность или даже имеет неблагоприятный эффект, для того чтобы улучшить качество жизни? Большинство больных и клиницистов ответят «да». Существует большой спектр способов лечения сердечной недостаточности, которые не имеют доказанного положительного влияния на выживаемость, но могут значительно улучшить качество жизни. Один из очевидных примеров - УНКП.

Существует несколько обстоятельств, обеспечивающих эффективность УНКП у больных с сердечной недостаточностью: диастолическое усиление, в результате чего происходит улучшение перфузии миокарда; быстрое снижение давления в манжетах уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, приводящее к снижению постнагрузки; повышение венозного возврата приводит к увеличению ударного объема и сердечного выброса; а улучшение функции эндотелия способствует выработке оксида азота. Эти наблюдения являются важными для врачей-клинистов и исследователей, но больных не волнует то, что их ударный объем увеличивается! Они просто хотят чувствовать себя лучше (улучшить качество жизни).

Наш опыт применения УНКП у больных с сердечной недостаточностью в Медицинском центре округа Хеннепин был обнадеживающим. Примерно у одной трети больных с умеренной и тяжелой дисфункцией левого желудочка реакция на УНКП идентична той, что наблюдалась у больных с сохраненной функцией левого желудочка. Мы можем привести в пример одного конкретного больного, который осознает значимость качества жизни, и, которому УНКП значительно улучшила качество жизни. М.Л., 87 лет, дважды перенес операцию аорто-коронарного шунтирования, у него были признаки сердечной недостаточности, а фракция выброса составляла 25 %. Два года назад приступы стенокардии и одышка были настолько тяжелыми, что он не мог ходить по комнате и принимать обильное питание, т.к. это могло спровоцировать приступ стенокардии. Он не мог выходить из своего дома, выполнять семейные обязанности или ходить в ресторан. Супруга М.Л., зависела от его указаний при вождении автомобиля и ведении финансовых дел, была не способна вести домашнее хозяйство и разочаровалась в своем восьмидесятилетнем муже. МЛ был одним из первых пациентов, который прошел курс лечения УНКП, после открытия нашего медицинского центра. Его ответ на лечение был действительно удивительным. Из IV ФК стенокардии напряжения он пришел к состоянию, когда приступы его не беспокоили вообще; он не принимал нитроглицерин в течение 2 лет; он был в состоянии проходить мило три раза в неделю (медленно). М.Л. выполняет семейные обязательства, помогает своей жене в повседневных делах, и у него появился новый взгляд на жизнь. Он говорит, что я спас ему жизнь, но я больше склонен отдать должное УНКП.

Трудно бы было оценить такую реакцию М.Л. на УНКП в клинических испытаниях, если бы выживаемость и частота госпитализаций были бы единственными результатами для оценки эффективности лечения. Качество жизни, возможно, является самым важным результатом, который мы можем оценить; оно представляет собой самую многозначительную реакцию на терапию с точки зрения перспектив пациента.

Соответствие формы

УНКП – 1

Шесть месяцев: 96%

Один год: 96%

Два года: 92%

Три года: 93%

Международное

Шесть месяцев: 87%

Один год: 89%

Два года: 76%

Три года: 71%

УНКП – 2

До УНКП: 97%

После УНКП: 96%

Шесть месяцев: 95%

Один год: 93%

Взгляд на проблему МРП УНКП: Общество по профилактике сердечных заболеваний (ХЕАРТ КЭАР ГРУП), Аллентаун, ПА.

Общество по профилактике сердечных заболеваний, в которое входит 26 кардиологов и пять кардиохирургов, открыли свой центр УНКП, в ноябре 1998, в маленькой задней комнате нашего отделения, расположенного в здании больницы, находящейся рядом с медицинским центром Лехай Вaley в Аллентауне, Пенсильвания.

Когда наша практика переехала в больший офис в 2000 г., также расположенный на больничной территории, мы нуждались в большем помещении, из-за высокого спроса на УНКП и длинного списка очереди. В этом году мы увеличили площадь нашего отделения и открыли просторный центр

УНКП, площадью 1200 квадратных футов с 3-местной палатой и возможностью ее расширения до 4-местной.

У нас есть собственный УНКП офис, приемная, три телевизора, установленных на стене, с индивидуальными наушниками, индивидуальный проигрыватели компакт дисков, большое окно с красивым видом, и ванная комната! Недавно мы отпраздновали свое открытие, и каждый, кто посещал нас, был за нас очень рад.

Мы можем ежедневно выполнять сеансы 18 больным, более 300 больных прошло лечение с момента нашего открытия и данные более чем 135 больных внесены в международный реестр больных, прошедших УНКП. Наши результаты параллельно опубликовывались. По мере накопления опыта применения УНКП, мы стали применять УНКП у больных, которых, ранее мы считали не подходящими для лечения. Фибрилляция предсердий уже не проблема – особенно с TS3 – если регуляция ритма является высшим преимуществом. Пациенты, принимающие варфарин, и значение МНО 2,0-2,5, определяемое еженедельно переносили процедуры без осложнений.

Мы провели лечение нескольким больным с небольшими, менее 4 см, аневризмами брюшного отдела аорты, и больных с колостомиями, под- и надколенной ампутациями, и не наблюдали никаких проблем. DDDR водители ритма сердца переводятся в DDD режим, блокируя увеличивающий ЧСС ответ. Электрокардиостимулятор часто воспринимает УНКП как тренировку и увеличивает верхний предел ЧСС до 120 уд.мин. Поскольку, это дискомфортно для больных и может уменьшить эффективность УНКП, электронный стимулятор сердца перепрограммируется для предотвращения данного явления.

Если кто-то из наших больных, проходящих сеансы УНКП, госпитализируется в стационар по поводу обострения стенокардии, мы просим врача привести больного в центр УНКП на реабилитацию, чтобы избежать пропуска сеанса.

Одной из самых сложных задач было обращение к нам пациента с умеренной аортальной недостаточностью. После начала первого сеанса, наш медицинский директор мониторировал степень аортальной недостаточности и дилатации левого желудочка с помощью ЭхоКГ и мониторинга сатурации кислорода. Насыщение кислородом упало до 89%, в то время, когда мы наблюдали изображения ЭхоКГ, в первые 10 минут сеанса, и вернулось к 93% через 15 минут лечения. Степень аортальной недостаточности не изменялась и не наблюдали дилатации левого желудочка. Пациент завершил полный курс лечения, отмечает уменьшение количества приступов стенокардии, а также большое удовлетворение от лечения, выражающееся улучшением качества жизни.

Клинические заметки

УНКП перед диализом или после? В этом и заключается проблема...

Обычно, предпочтительнее чтобы больной проходил УНКП перед диализом, т.к. повышенный внутрисосудистый объем может увеличить диастолическое усиление и венозный возврат. И наоборот, увеличенный объем крови может потенциально уменьшить систолическую разгрузку и стимулировать застой в легких. Следовательно, важно принимать во внимание гемодинамический статус больного. Например, больной с застойной сердечной недостаточностью является неподходящим кандидатом на преддиализную УНКП, в то время как, больной с фракцией выброса 40 % и выше должен пройти преддиализное лечение. Исследование УНКП для определения переносимости больного принесет очень важную информацию для выполнения курса терапии. Аускультация легких до или после диализа, до и после УНКП, контроль за насыщением крови кислородом, и временем для увеличения систолической разгрузки, помогает уменьшить обратную реакцию на УНКП у больных на диализе.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Применение метода Усиленной Наружной Контрпульсации в медицинской практике. Современное состояние проблемы.	3
2. Предисловие	5
3. Eric H. Yang и др. Современные и будущие стратегии лечения рефрактерной стенокардии.	7
4. Andrew D. Michaels и др. Результаты двухлетнего наблюдения после усиленной наружной контрпульсации при стабильной стенокардии (из Международного регистра пациентов УНКП [IEPR])	20
5. Rohit R. Aurora и др. Влияние усиленной наружной контрпульсации на качество жизни в течение 12 месяцев после проведения лечения : субисследование много - центрального исследования усиленной наружной контрпульсации (MUST-EECP).	25
6. Габрусенко С.А. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода усиленной наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца.	35
7. Бокерия Л.А. и др. Наружная контрпульсация – неинвазивный подход к лечению больных с хронической ишемической болезнью сердца.	44
8. William E. Lawson и др. Эффективность усиленной наружной контрпульсации для пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии и стенокардией.	49
9. Ozlem Soran Новая модальность лечения сердечной недостаточности. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП).	57
10. Arthur M. Feldman и др. Усиленная наружная контрпульсация при сердечной недостаточности: дизайн исследования «Перспективная оценка влияния УНКП при сердечной недостаточности» (PEECH)	63
11. Charles A. Henrikson и др. Усиленная наружная контрпульсация: клиническое улучшение без электрофизиологической коррекции.	70
12. Isao Taguchi и др. Влияние усиленной наружной контрпульсации на гемодинамику и ее механизмы. Связь с нейрогуморальными факторами.	76
13. Frances Dockery и др. Усиленная наружная контрпульсация не изменяет жесткость артерий у больных со стенокардией.	83
14. Piero O. Bonetti и др. Успешное лечение симптоматической коронарной эндотелиальной дисфункции с помощью усиленной наружной контрпульсации. Клинический случай.	89
15. Daisuke Masuda и др. Улучшение метаболизма кислорода в ишемизированном миокарде в результате усиленной наружной контрпульсации с предварительным назначением гепарина у больных стабильной стенокардией.	93
16. Jens Peder Bagger и др. Влияние усиленной наружной контрпульсации на локальную сократимость левого желудочка в пробе добутамином при тяжелой хронической стенокардии.	98
17. Marthol H. и др. Усиленная наружная контрпульсация не влияет на ауторегуляцию мозгового кровотока.	104
18. Anthony Ochoa и др. Усиленная наружная контрпульсация у больных с электрокардиостимуляторами и нарушениями ритма сердца.	113
19. Bradley Bart Качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью.	119