

# 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<sup>(2,3)</sup> об эффективности данного способа лечения стенокардии, его эффективность была доказана в результате крупномасштабного клинического испытания.<sup>(4)</sup> 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<sup>5,6</sup>. 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).<sup>7</sup> 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 предполагаемого 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 (62.5%)
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 лечение и устройство (EESP; Vasomedical Inc, США) не компенсировалось медицинской страховкой, то одобрение от наблюдательной комиссии больницы было получено. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией.

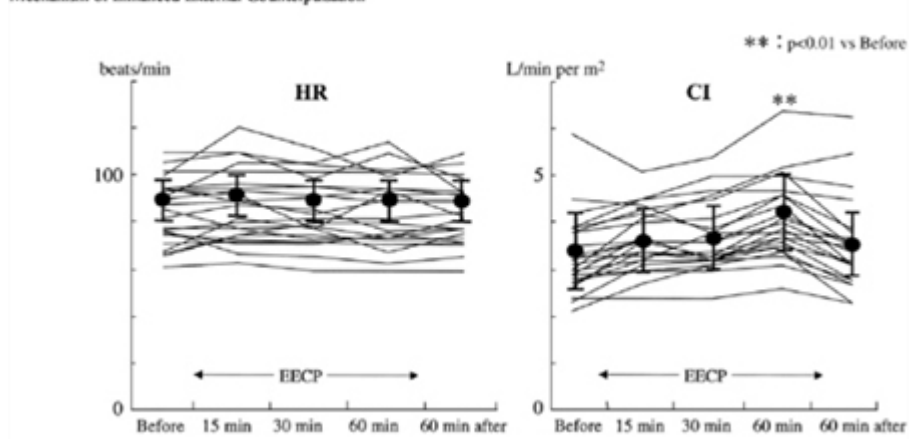


Рисунок 1. Средняя ЧСС (HR) не изменилась после сеанса УНКП, а величина СИ значительно увеличилась через 60 мин процедуры ( $p < 0,01$ ).

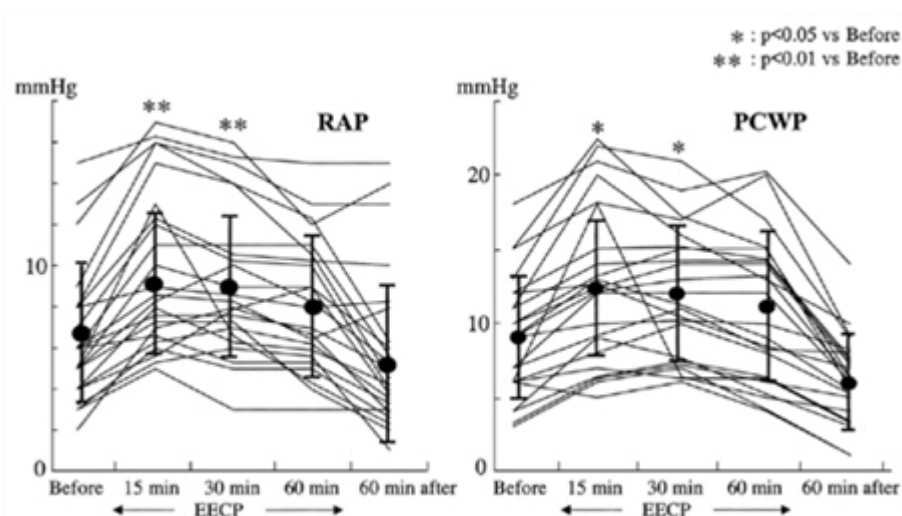


Рисунок 2..ДПП (слева)значимо повышалось через 15 и 30 мин УНКП в сравнении с контрольной точкой и снижалось через 60 мин завершения процедуры. ДЗЛА (справа) группе пациентов УНКП повышалось через 15 и 30 минх после начала процедуры и снижалось через 60 мин после ее завершения.

## 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 нейрогуморальные факторы. Гемодинамические показатели ЧСС, ДПП, ДЗЛА и СИ измерялись с помощью катетера Свана-Ганца. Образцы артериальной крови забирались и центрифугировались. Образцы сыворотки и плазмы хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до выполнения радиоиммунологического определения ANP, BNP, ренина и альдостерона, и выполнения высокожидкостной хроматографии для определения дофамина и норадреналина

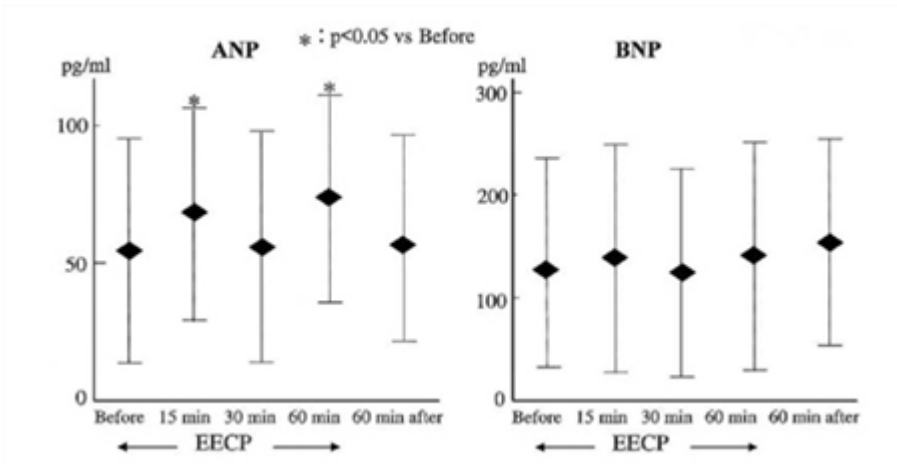


Рисунок 3. The mean concentration of atrial natriuretic peptide (ANP; Left) was significantly increased at 15 and 60 min after starting enhanced external counterpulsation (EECP) treatment whereas the mean concentration of BNP (Right) did not change significantly.

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.

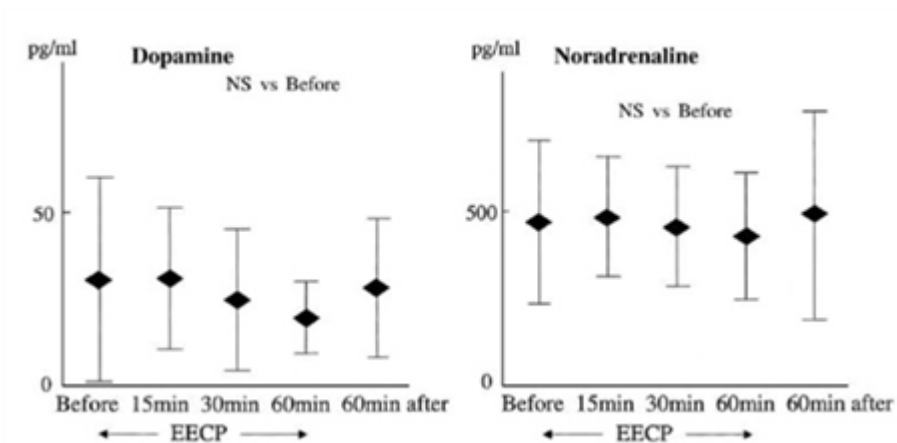


Рисунок 4. The mean concentrations of dopamine (Left) and noradrenaline (Right) did not change significantly after enhanced external counterpulsation (EECP) treatment.

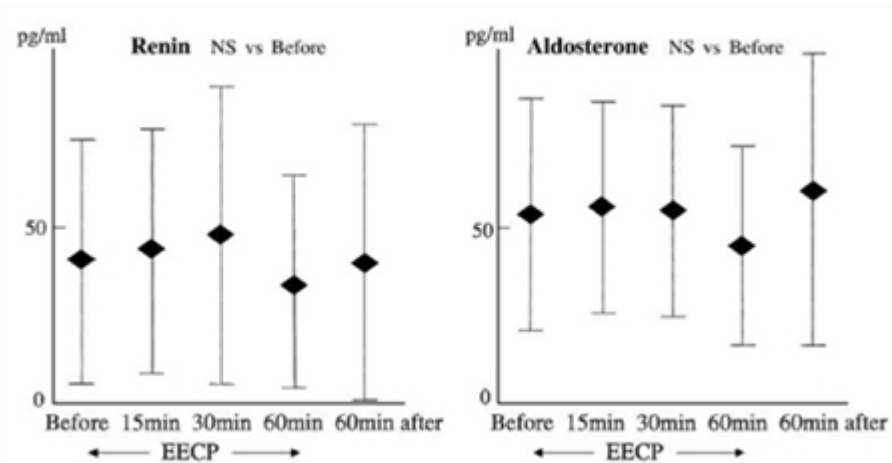


Рисунок 5. The mean concentrations of renin (Left) and aldosterone (Right) did not change after enhanced external counterpulsation (EECP) treatment.

### 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  $90 \pm 8$  уд./мин УНКП не повлияла. СИ постепенно увеличивался с  $3.3 \pm 0.8$  л/мин\*м<sup>2</sup> перед сеансом до  $4.1 \pm 0.8$  л/мин \*м<sup>2</sup> к 60-й минуте процедуры УНКП, что было значимым ( $p < 0.01$ ); после процедуры УНКП СИ рис.1. ДПП составляло  $6.4 \pm 3.3$  мм рт.ст. до процедуры и  $9.8 \pm 4.0$  мм рт.ст. на 15-й минуте после начала УНКП, показывая значимое увеличение ( $p < 0.01$ ), после процедуры оно снижалось. ДЗЛА составляло  $8.9 \pm 4.0$  мм рт.ст. до процедуры и  $12.6 \pm 5.3$  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  $54 \pm 42$  pg/мл до процедуры и значительно увеличивалась до  $68 \pm 46$  pg/мл на 15-й минуте после начала УНКП. После этого концентрация кратковременно снижалась и затем увеличивалась до  $70 \pm 46$  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:  $129 \pm 118$ ,  $127 \pm 117$  и  $135 \pm 120$  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, норадреналина, ренина и альдостерона до процедуры составляла  $30 \pm 27$ ,  $472 \pm 231$ ,  $40.9 \pm 35.0$  and  $54 \pm 33$  pg/мл, соответственно, без значимых изменений во время или после процедуры УНКП рис. 4,5.

### Функция левого желудочка

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

## Обсуждение

Ранее мы сообщали, что УНКП повышает сердечный выброс, но не могли в достаточной

мере объяснить этот механизм.<sup>7</sup> 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 нагрузки 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,<sup>8</sup> 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 <sup>2</sup> )	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 VNP, очень интересен. Повышение ANP указывает на повышенную предсердную преднагрузку, в то время как, VNP является прогностическим фактором у пациентов с ОИМ, и его повышение свидетельствует об увеличении преднагрузки на левый желудочек, что ассоциируется с ухудшением его функции.<sup>9</sup> 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 VNP показывает, что УНКП не имеет неблагоприятных эффектов на гемодинамику. Из-за увеличения концентрации ANP и улучшения функции ЛЖ подавляется выработка VNP. 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 условии, 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,<sup>31</sup> 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,<sup>14</sup> 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.<sup>4,17–19</sup> Недавно, Стис соавт.<sup>20</sup> 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,<sup>23</sup> а также оказалось, что УНКП положительно влияет на течение сердечной недостаточности, которая ранее считалась противопоказанием к УНКП.<sup>24</sup> 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.<sup>25,26</sup>

### **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 natriuretic 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. Osborn JJ, Main FB, Gerbode FL. Circulatory support by leg or airway pulses in experimental mitral insufficiency. *Circulation* 1963; 28(Suppl):781.
13. Osborn JJ, Russi M, Seel 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 EECP 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, Strobeck 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. / *Am Coll Cardiol* 2001; 37: 93-99.

24. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, Kelsey SF, Strobeck 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.