

Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике

Зарина Ахсарбековна Мамиева, Алексей Сергеевич Лишута*,
Юрий Никитич Беленков, Елена Витальевна Привалова,
Альфия Оскаровна Юсупова, Рыкова Светлана Михайловна

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье рассматриваются возможности и перспективы применения в клинической практике такого метода лечения, как усиленная наружная контрпульсация (УНКП), уже давно зарекомендовавшего себя во всем мире. Рассматриваются исторические предпосылки, а также этапы разработки данного метода для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Детально разбирается механизм действия УНКП и основные гемодинамические, нейрогуморальные и тканевые эффекты, лежащие в основе применения данного вида лечения. Отдельно рассматривается влияние УНКП на эндотелиальную функцию и коронарный резерв, нарушение которых имеет место при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. Среди наиболее изученных показаний для применения УНКП является лечение пациентов с ИБС, в том числе, осложненной ХСН. В статье представлена доказательная база лечения больных этими нарушениями с использованием УНКП. Также представлены перспективные направления применения этого метода лечения в других направлениях медицины.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, эндотелиальная функция, коронарный резерв, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Мамиева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Рыкова С.М. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):238-247. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247>

Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice

Zarina A. Mamieva, Alexey S. Lishuta*, Yuriy N. Belenkov, Elena V. Privalova, Alfia O. Yusupova, Svetlana M. Rykova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

Possibilities and prospects for the clinical use of enhanced external counterpulsation (EECP), which has long established itself throughout the world, are discussed in the article. Historical background, as well as the development stages of EECP for the treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) are considered. The mechanism of action of the EECP and the main hemodynamic, neurohumoral and tissue effects that justify its use are presented. The effect of EECP on endothelial function and coronary reserve, disorders of which occurs in the majority of cardiovascular diseases, is considered separately. Treatment of patients with CHD, including complicated by CHF, are the most studied indications for EECP using in medical practice. The evidence base for treatment of patients with these disorders by EECP is presented in the article. Prospects for the EECP application in other areas of medicine are also presented.

Keywords: enhanced external counterpulsation, endothelial function, coronary reserve, ischemic heart disease, chronic heart failure.

For citation: Mamieva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Yusupova A.O., Rykova S.M. Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):238-247. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexeylish@gmail.com

Received / Поступила: 24.03.2017

Accepted / Принята в печать: 28.03.2017

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность по-прежнему сохраняют лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения во всем мире. Несмотря на значительные достижения последних лет в диагностике и терапии данных состояний, у определенной доли пациентов фар-

макотерапия оказывается недостаточно эффективной, а использование эндоваскулярных и хирургических методов лечения не представляется возможным из-за особенностей анатомии коронарного русла, предшествующей реваскуляризации или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. В этой ситуации возможно использование современных методов тера-

пептического неангиогенеза, одним из которых является усиленная наружная контрпульсация (УНКП).

История вопроса

В 1953 г. братья Kantrowitz выдвинули предположение о том, что коронарный кровоток может быть увеличен на 20-40% путем увеличения диастолического давления в аорте [1]. Сам же термин «контрпульсация» впервые применил Soroff и соавт. для описания эффекта быстрого ретроградного перемещения крови в аорте [2]. Эффекта контрпульсации впервые пытались добиться в начале 1960-х годов W.C. Birtwell и соавт. В исследовании производился забор крови у животных через бедренные артерии во время систолы и введение ее обратно во время диастолы с целью повышения диастолического давления и улучшения коронарного кровотока [3]. Однако из-за ряда нежелательных эффектов (гемолиз и др.) применение этого метода оказалось невозможным. Данное исследование привело к созданию внутриаортальной баллонной контрпульсации, основанной на той же концепции. Сегодня она успешно применяется для лечения больных с острой сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком. Внутриаортальная баллонная контрпульсация является сложной и инвазивной процедурой, поэтому учеными был разработан новый неинвазивный метод – УНКП. В основах разработки данного метода лежали и работы по вакуумной контрпульсации, проводившейся для подготовки и реабилитации космонавтов после длительного пребывания в условиях невесомости. Основной их целью было противодействие таким факторам, как астензация, нарушение сосудодвигательной функции, перераспределение жидкости, мышечная детренированность, изменение геометрии и эффективности ра-

боты сердца. В 1964 г. было предложено использовать для проведения контрпульсации штаны авиационного костюма, что позволило добиться необходимого гемодинамического эффекта. Однако сдавливание живота и гениталий приводило к выраженному ощущению дискомфорта, а изолированное использование нижней части костюма требовало применения более высокого давления, чтобы вызвать значимые изменения гемодинамики [4]. Первый аппарат наружной контрпульсации стал применяться в 1968 г. В основе работы прибора лежал гидравлический принцип, что не позволяло добиться полноценного гемодинамического эффекта от процедуры. Результатом дальнейших исследований в данном направлении стало появление довольно компактных и удобных в применении приборов с пневматическим принципом работы (рис. 1), обеспечивающих ожидаемый гемодинамический эффект, сопоставимый с эффектом внутриаортальной контрпульсации.

В исследовании Cohen и соавт. при сравнении эффективности наружной контрпульсации с внутриаортальной контрпульсацией у лабораторных животных до и после индукции кардиогенного шока было показано, что УНКП не уступает в эффективности инвазивному методу [4].

Постепенное накопление доказательной базы для УНКП позволило не только существенно увеличить частоту применения данного метода при лечении пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН, но и наметить новые направления (показания) для его применения.

В январе 1998 г. данные о пациентах, прошедших курс УНКП терапии в различных центрах, были собраны в Международный реестр пациентов УНКП [IEPR] в университете Питтсбурга. Реестр создан с целью оценки частоты применения УНКП, ее безопасности и эффективности в течение 3-летнего периода наблюдения после лечения. В него вошли 5000 пациентов из более чем 100 центров со всего мира.

Принцип работы устройства УНКП

Усиленная наружная контрпульсация является неинвазивным методом лечения пациентов с ИБС, позволяющим улучшить коронарный кровоток путем контрпульсации специальными манжетами на ногах в фазу диастолы сердца, усиливая при этом физиологическое наполнение коронарных сосудов кровью.

Работа устройства УНКП синхронизирована с электрокардиограммой пациента (рис. 2). В фазу диастолы сердца происходит быстрое последовательное нагнетание воздуха в манжеты по направлению от икр к ягодицам с последующей компрессией артериальных сосудов и ретроградным направлением кровотока в противоположную сторону – к коронарным сосудам, в ко-



Figure 1. Evolution of the device for enhanced external counterpulsation

Рисунок 1. Эволюция устройств усиленной наружной контрпульсации

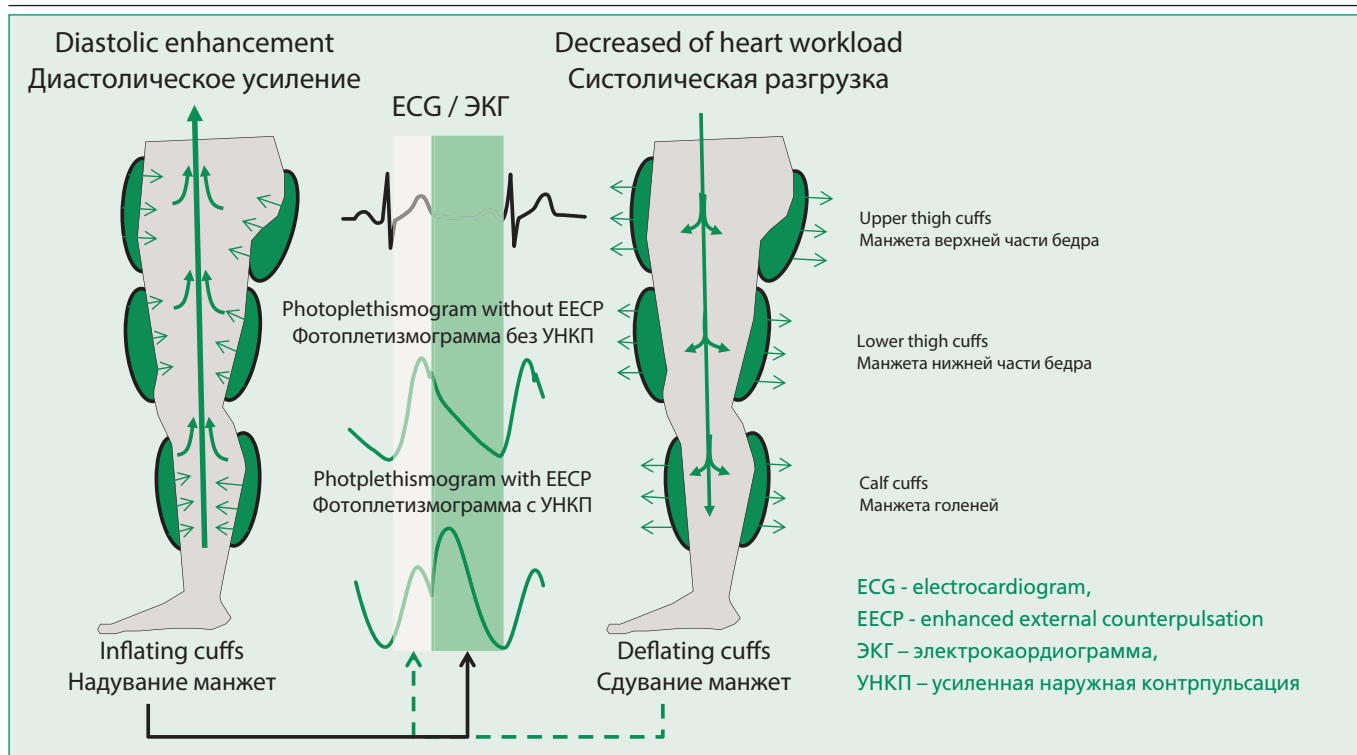


Figure 2. The principle of EEC device
Рисунок 2. Принцип работы устройства УНКП

торых при этом увеличивается перфузионное диастолическое давление и кровоснабжение миокарда. Перед последующей систолой происходит сдувание манжет, и изгнание крови из сердца в частично опустошенные сосуды происходит с меньшим сопротивлением. В отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации УНКП также увеличивает венозный возврат к правым отделам сердца.

Однако применение данного метода не ограничивается только гемодинамическими эффектами, но и связано с улучшением функции эндотелия, эластичности сосудистой стенки, процессами неоангиогенеза и другими периферическими эффектами (рис. 3).

Влияние на эндотелиальную функцию

Одной из ключевых целей применения УНКП, обуславливающих ее клинические эффекты, является улучшение эндотелиальной функции, нарушению которой отводится ключевая роль в иницировании заболеваний в рамках сердечно-сосудистого континуума. Известно, что эндотелий оказывает влияние на сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, процессы тромбообразования, фибринолиза и многие другие. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простагландин I_2 , монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции относятся эндотелин (ET), тром-

боксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$, эндопероксиды. Оксид азота является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов. Кроме сосудорасширяющего, NO также оказывает антитромбоцитарное, антиромботическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие.

В отсутствие значимого стенозирования сосудов ретроградный кровоток при УНКП вызывает повышение напряжения сдвига (трение, преодолеваемое при скольжении одного слоя жидкости относительно другого) [6]. Повышенное напряжение сдвига является главным стимулом для выделения эндотелием NO и для расширения сосудов [7,8]. Длительное воздействие низкого напряжения сдвига стимулирует образование эндотелина, а длительное воздействие повышенного напряжения сдвига уменьшает его уровень [9]. Показано, что у пациентов с ИБС через мес после окончания курса УНКП обнаружено значительное повышение уровня NO в плазме крови [10]. Также после курса УНКП наблюдалось значимое увеличение уровня NO в плазме крови у пациентов с ИБС, у которых исходные значения уровня NO были гораздо меньше, чем в контрольной группе. Причем, к концу лечения средний уровень NO у пациентов поднялся до такового у представителей контрольной группы [11]. Кроме того, при проведении курса УНКП наблюдалось значимое уменьшение уровня ET-1 в плазме крови у пациентов с ИБС. Эти изменения были пропорциональны продолжительности лечения, и сохранялись не менее мес после окончания лечения [11].

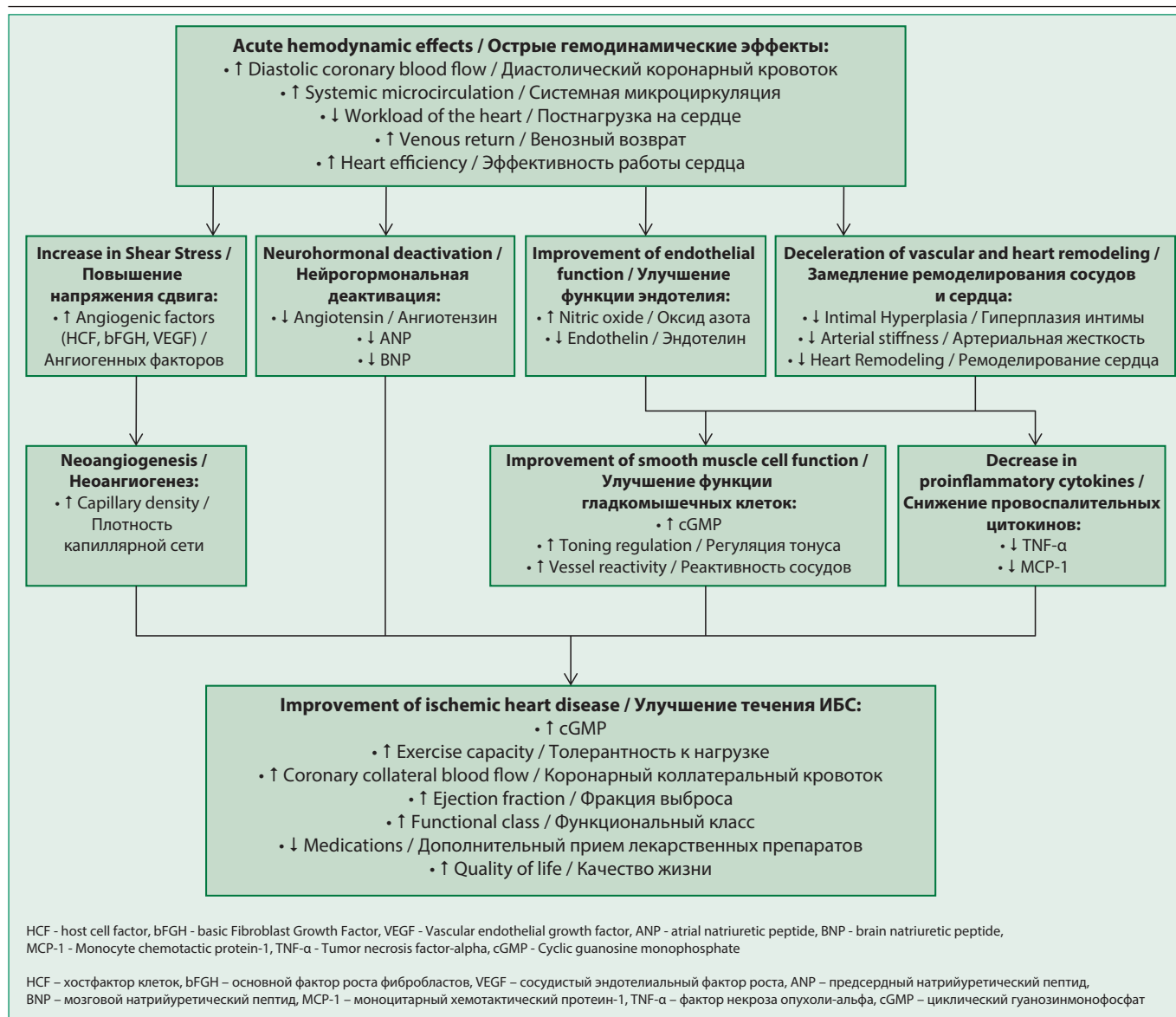


Figure 3. The mechanism of action of enhanced external counterpulsation (adapted from [5])
Рисунок 3. Механизм действия усиленной наружной контрпульсации (адаптировано из [5])

Подобные изменения плазменных уровней нитратов/нитритов (NOx) и ET-1 выявлены Akhtar M. и соавт. при лечении УНКП (36 часовых процедур) пациентов со стабильной ИБС [12]. Выявлено увеличение NOx в плазме на $62 \pm 17\%$ по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) и снижение на $36 \pm 8\%$ ET-1 ($p < 0,0001$). Через 3 мес после завершения курса УНКП плазменный уровень NOx оставался на $12 \pm 11\%$ выше ($p = 0,002$), а ET-1 – на $11 \pm 10\%$ ниже исходного уровня ($p = 0,0068$).

Beck D.T. с соавт. продемонстрировали значимое улучшение поток-зависимой вазодилатации у пациентов с ишемической дисфункцией левого желудочка и стабильной стенокардией ($+50\%$ и $+74\%$, соответственно) после курса УНКП (35 часовых процедур) [13]. Это сопровождалось и значимым повышением уровней нитрата/нитрита в плазме ($+55\%$ и $+28\%$), простациклина

($+50\%$ и $+70\%$), а также пиковым потреблением кислорода ($Vo_2 +36\%$ и $+21\%$) в обеих группах.

Xiong Y. и соавт. изучали возможность протективного влияния УНКП на апоптоз эндотелиальных клеток путем модификации экспрессии генов, связанных с апоптозом [14].

Положительное влияние УНКП на эндотелиальную функцию сказывается и на торможении воспалительных процессов в сосудистой стенке при атеросклеротическом их поражении [15]. Авторы выявили значимое увеличение ($p < 0,001$) пиковой скорости диастолического коронарного кровотока и коронарного резерва у пациентов с замедлением кровотока в коронарном русле (после 36 часовых процедур УНКП), причем данный эффект сохранялся в течение 6-месячного наблюдения. Также отмечено значимое снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка и поток-зависимого

мой вазодилатации у пациентов основной группы ($p < 0,001$). В контрольной группе (без УНКП) подобных изменений выявлено не было.

Имеются данные о том, что УНКП может уменьшить уровень ангиотензина II плазмы крови у пациентов с ИБС [16]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможности улучшения функции эндотелия и положительных нейрогормональных сдвигов на фоне применения УНКП.

Влияние на коронарный резерв

В результате открытия ранее существовавших коллатералей или формирования новых капиллярных сетей при УНКП происходит увеличение объемной скорости перфузии миокарда. При этом увеличение напряжения сдвига считается одним из главных стимулов для формирования коллатералей [17] и ангиогенеза [18]. Повышенное напряжение сдвига ведет к стимуляции продукции сосудистым эндотелием факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста [19,20], провоцируя почкование эндотелиальных клеток и способствуя развитию коллатерального коронарного русла [11]. Исследования Varsness G.W. показали значимое увеличение уровня VEGF у пациентов с рефрактерной стенокардией, у которых был отмечен хороший клинический эффект УНКП (уменьшение числа приступов стенокардии на 50%), при отсутствии значимой динамики уровня VEGF у пациентов, не отметивших эффекта от УНКП [11]. Кроме того, у 11 пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП отмечалось увеличение уровня VEGF, фактора роста гепатоцитов (HGF) [21]. Связь между вазодилатацией и ангиогенезом подтверждается рядом исследований [22, 23]. Так, например, VEGF может стимулировать NO-зависимую вазодилатацию [24]. С другой стороны, выработка NO эндотелием важна для стимулирующего влияния VEGF на рост и структурную организацию эндотелиальных клеток. Следовательно, эндотелиальная дисфункция может ограничивать ангиогенез, в то время как вмешательство, которое улучшает эндотелиальную функцию, может способствовать ангиогенезу.

Увеличение перфузии миокарда и коронарного резерва на фоне УНКП подтверждено различными методами визуализации. Luo C. и соавт. изучали влияние УНКП на функциональный резерв у пациентов с ангиографически подтвержденным замедлением коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon, коронарный синдром Y) [25]. Исследование проводилось с использованием трансторакальной доплер-эхокардиографии с внутривенной инфузией аденозина. Наряду со значимым улучшением функционального класса стенокардии после лечения УНКП (с $2,94 \pm 0,73$ до $1,83 \pm 0,86$; $p < 0,001$) отмечено увеличение диасто-

лической пиковой скорости кровотока как в покое (с $20,23 \pm 4,47$ до $24,12 \pm 4,40$; $p = 0,007$) так и в пробе с гиперемией (с $40,82 \pm 15,57$ до $57,93 \pm 14,88$; $p < 0,001$), а также коронарного функционального резерва (с $1,96 \pm 0,41$ до $2,42 \pm 0,52$; $p < 0,001$). В контрольной группе пациентов, получавших только фармакотерапию, значимых изменений со стороны изучаемых показателей не выявлено.

Buschmann E.E. и соавт. показали значимое улучшение коллатерального коронарного кровотока у пациентов со стабильной ИБС после лечения УНКП (35 часовых процедур). При помощи коронарной ангиографии продемонстрировано увеличение индекса коллатерального давления дистального русла (с $0,08 \pm 0,01$ до $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$) и фракционного резерва коронарного кровотока (с $0,68 \pm 0,03$ до $0,79 \pm 0,03$; $p = 0,001$) [26]. В контрольной группе, в которой изучалось естественное изменение коллатерального кровотока, подобных изменений отмечено не было.

Способность УНКП улучшать перфузию миокарда и коронарный резерв у пациентов со стабильной ИБС подтверждено и при помощи позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [27]. Пациентам со стабильной стенокардией исходно и после курса УНКП (35 часовых процедур) проведены тредмил-тест, ПЭТ с ^{13}N -аммиаком (в покое и в пробе с дипиридамолом), оценка уровней NO и нейрогуморальных факторов (ANP, BNP). Отмечены значимое увеличение перфузии миокарда в ишемизированных областях как в покое (с $0,71 \pm 0,26$ до $0,86 \pm 0,31$ млхмин(-1)хг(-1); $p < 0,05$), так и в пробе с дипиридамолом (с $1,26 \pm 0,65$ до $1,84 \pm 0,94$ млхмин(-1)хг(-1); $p < 0,02$), а также коронарного резерва (с $1,75 \pm 0,24$ до $2,08 \pm 0,28$; $p < 0,04$). Наряду с этим заметно увеличилось время до появления депрессии ST ($p < 0,01$) и повышение уровня NO ($p < 0,02$) при снижении концентраций нейрогуморальных факторов.

Усиленная наружная контрпульсация в лечении ишемической болезни сердца

Описанное влияние УНКП на функцию эндотелия и коронарный резерв обосновывают возможность ее применения при лечении пациентов с ИБС наряду с фармакотерапией, инвазивными методами реваскуляризации и кардиореабилитацией.

Использование УНКП для лечения пациентов со стенокардией было предложено в 1973 г. Vanas и соавт. [28]. В исследовании участвовал 21 пациент, большинство из которых были со стенокардией III и IV ФК (по классификации Канадского общества кардиологов). Наружная контрпульсация проводилась в течение 1 часа 5 дней в нед. В 85,7% случаев выявлен значительный прирост диастолического давления в аорте (с $75,3 \pm 1,8$ до $123,3 \pm 2,7$ мм рт. ст.), у 94,4% пациентов приступы стенокардии отсутствовали. Спустя 1 мес 55,6% боль-

ных относились к I функциональному классу стенокардии, остальные 44,4% – ко II ФК. При выполнении контрольной ангиографии выявили увеличение коллатеральной васкуляризации в 45,5% случаев.

Одним из самых крупных исследований, посвященных УНКП, стало завершившееся в 1999 г. многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование MUST-EECP, проводимое в семи медицинских центрах в течение двух лет. Целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности использования УНКП у амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией (n=139). Показано увеличение толерантности к нагрузке, увеличение времени до возникновения депрессии сегмента ST при проведении тредмил-теста, снижение количества эпизодов стенокардии и доз принимаемых нитратов [29]. Кроме того, подисследование MUST-EECP показало значительное улучшение параметров качества жизни пациентов, которое сохранялось в течение последующих 12 мес [30].

В исследовании Lawson W. и соавт. оценивались безопасность и эффективность УНКП при лечении больных с тяжелым поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА). Усиленная наружная контрпульсация оказалась одинаково эффективна для уменьшения тяжести стенокардии как у пациентов с поражением СЛКА, так и без него. После курса УНКП у 74% больных без поражения СЛКА, у 75% с поражением СЛКА, корригированным АКШ, и у 65% больных без шунтирования наблюдали уменьшение ФК стенокардии по крайней мере на одну единицу. Однако в отдаленные сроки после лечения УНКП у больных с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА без АКШ отмечалось увеличение смертности [31].

Michaels A. D. и соавт. опубликовали результаты двухлетнего наблюдения после усиленной наружной контрпульсации при стабильной стенокардии (Международный регистр пациентов УНКП [IEPR]) [32]. В исследовании включено 1097 пациентов из Международного регистра (средний возраст $65,8 \pm 10,9$ лет), прошедших курс УНКП при стабильной стенокардии. Авторы оценили долгосрочные результаты лечения УНКП пациентов со стабильной стенокардией. У 73% больных отмечалось снижение ФК стенокардии более чем на 1 к концу лечения, у 50% больных улучшилось качество жизни, причем эти результаты сохранялись в течение последующих 2-х лет наблюдения.

В 2010 г. впервые были опубликованы результаты 7-недельного лечения УНКП пациентки 57 лет с тяжелой стенокардией Принцметала. После завершения курса было отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, улучшение качества жизни, а также снижение потребности в дополнительном приеме лекарственных препаратов. В значительной степени сократи-

лось количество госпитализаций (с 81 за два года предшествовавших УНКП, до 2-х в течение последующих двух лет после УНКП) [33].

Интересными явились результаты исследования Bagger J.P. и соавт., в котором по данным стресс-ЭхоКГ с добутамином (n=23) оценивалось влияние УНКП на локальную сократимость ЛЖ у пациентов со стабильной стенокардией [34]. После УНКП индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка (рассчитываемого по степени сократимости каждого из 17 сегментов) снизился у 43% пациентов, отмечалась нормализация или уменьшение нарушений локальной сократимости. Отношение диастолического/систолического пиков кривой плетизмограммы увеличилось на 21,7% у пациентов с улучшением индекса нарушения локальной сократимости, и на 71% – у пациентов без такового. Данный эффект был более выражен у пациентов с улучшением локальной сократимости (p=0,01). После процедур УНКП произошло уменьшение ФК стенокардии и увеличение времени переносимости физических нагрузок. В работе Sinvhal R.M. и соавт. было показано, что метод наружной контрпульсации может успешно использоваться и у больных стенокардией, рефрактерной к медикаментозной терапии [35].

Рациональным считается включение УНКП в программу ведения больных ИБС при резистентности к проводимой фармакотерапии, рецидиве стенокардии после реваскуляризации, а также при невозможности выполнения последних (многососудистое поражение, дистальный тип, сопутствующие состояния).

Включение УНКП в государственные программы оказания медицинской помощи должно способствовать увеличению его доступности для больных и улучшению ведения пациентов с ИБС в целом. Наглядным примером для этого являются США, где метод УНКП был включен в Национальный страховой полис CMS (Центров предоставления услуг по программам «Медикэйр» и «Медикейд») для лечения пациентов с ИБС [36]. Проведение УНКП в рамках данной программы показано при неоперабельном состоянии пациентов, высоком риске возникновения операционных или послеоперационных осложнений; особенностях поражения коронарного русла, не позволяющих выполнить подобные процедуры; сопутствующих состояниях, которые создают чрезмерный риск оперативного вмешательства.

В Российской Федерации УНКП также включена в ряд территориальных программ ОМС при лечении пациентов с ИБС. Однако недостаточная осведомленность врачей (в т.ч. кардиологов) и пациентов об этом методе лечения, а также недостаточная оснащенность медицинских учреждений необходимым оборудованием пока не оказывает существенного влияния на изменение основных принципов оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

Если применение УНКП при ведении пациентов со стабильными формами ИБС достаточно отработано и имеет большую доказательную базу, то лечение пациентов с острыми формами ИБС требует дальнейшего изучения. Несмотря на положительные результаты в ряде работ [37,38], вопрос включения УНКП в программу лечения пациентов с острым инфарктом миокарда остается открытым.

Усиленная наружная контрпульсация при сердечной недостаточности

Исходя из описанного выше механизма действия УНКП, ее применение возможно также при нарушении сократительной функции левого желудочка, особенно ишемической этиологии.

Использование УНКП уменьшает симптомы стенокардии и уменьшает стресс-индуцированные дефекты перфузии у больных с ИБС. Однако, увеличение венозного возврата при проведении УНКП у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может спровоцировать ее декомпенсацию с развитием отека легких, что ограничивает применение данного метода у этой категории больных. Strobeck J.E. и соавт. изучали безопасность и эффективность УНКП у больных со стенокардией и тяжелой ХСН (фракция выброса ЛЖ < 35%) [39]. По результатам лечения 466 больных, включенных в Международный Регистр (IEPR), УНКП оказалась безопасным и эффективным методом лечения стенокардии у больных с тяжелой ХСН, которые не рассматривались в качестве кандидатов на реваскуляризацию (с помощью операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного коронарного вмешательства). При этом значимо уменьшился функциональный класс стенокардии, а качество жизни улучшилось приблизительно на 70% у всех больных, завершивших курс лечения. Эти положительные эффекты наблюдали независимо от выраженности нарушения функции ЛЖ, которая была у больных до курса УНКП. Положительные результаты лечения сохранялись, по крайней мере, в течение 2 лет.

Lawson W.E. и соавт. также использовали данные Международного регистра больных УНКП в целях изучения эффективности и безопасности УНКП для больных с застойной сердечной недостаточностью [40,41]. Данное исследование включало на начальном этапе 1957 больных ИБС (из них 548 с ХСН) и было закончено в 2001 г. Наиболее выраженный эффект был отмечен у больных с ИБС и без признаков ХСН, у пациентов с ИБС и ХСН эффективность УНКП оказалась ниже, при этом значимого уменьшения ФК ХСН выявлено не было.

В другой работе Lawson W.E. с соавт. также обследовали пациентов с рефрактерной стенокардией как с сохраненной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 35%; n=20), так и с тяжелой сердечной недостаточностью (ФВ

ЛЖ ≤ 35%; n=5), прошедших 35 часовых процедур УНКП [42]. Оценку функции сердца проводили перед первым и после последнего сеанса УНКП. Тяжесть стенокардии уменьшилась в одинаковой степени у больных в обеих группах. В группе больных с ХСН во время курса УНКП наблюдали увеличение ударного объема и сердечного индекса, уменьшение периферического сосудистого сопротивления по сравнению с другой группой. Результаты исследования дают основание предположить, что УНКП может помочь больным ХСН ишемического генеза в результате увеличения сердечного индекса и, косвенно, в результате снижения периферического сосудистого сопротивления [42].

Большинство данных о безопасности и эффективности УНКП при ХСН получены в небольших исследованиях. Пилотное исследование у стабильных пациентов с ХСН II или III ФК (NYHA) и 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 нед и наблюдавшихся в течение 6 мес после лечения, показало, что УНКП безопасна и хорошо переносится этими больными. К тому же УНКП ассоциировалась со значимым повышением переносимости физических нагрузок и функционального статуса больных, определяемым по пику поглощения кислорода, продолжительности выполняемой нагрузки, и по качеству жизни, определенному через 1 нед и 6 мес после лечения УНКП [43].

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии УНКП на функцию ЛЖ, Gorcsan J. и соавт. изучили влияние УНКП у больных ХСН II-III ФК (NYHA) с ФВ ЛЖ < 35% [44]. 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: $РАМР = (\text{давление} \times \text{поток}) / (\text{конечно-диастолическая площадь})$.

УНКП ассоциировалась со значимым улучшением функции ЛЖ, определяемой по увеличению как РАМР, так и ФВ ЛЖ, а также со значительным снижением частоты сердечного ритма. Более того, достигнутые результаты сохранялись в течение 6 мес 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.

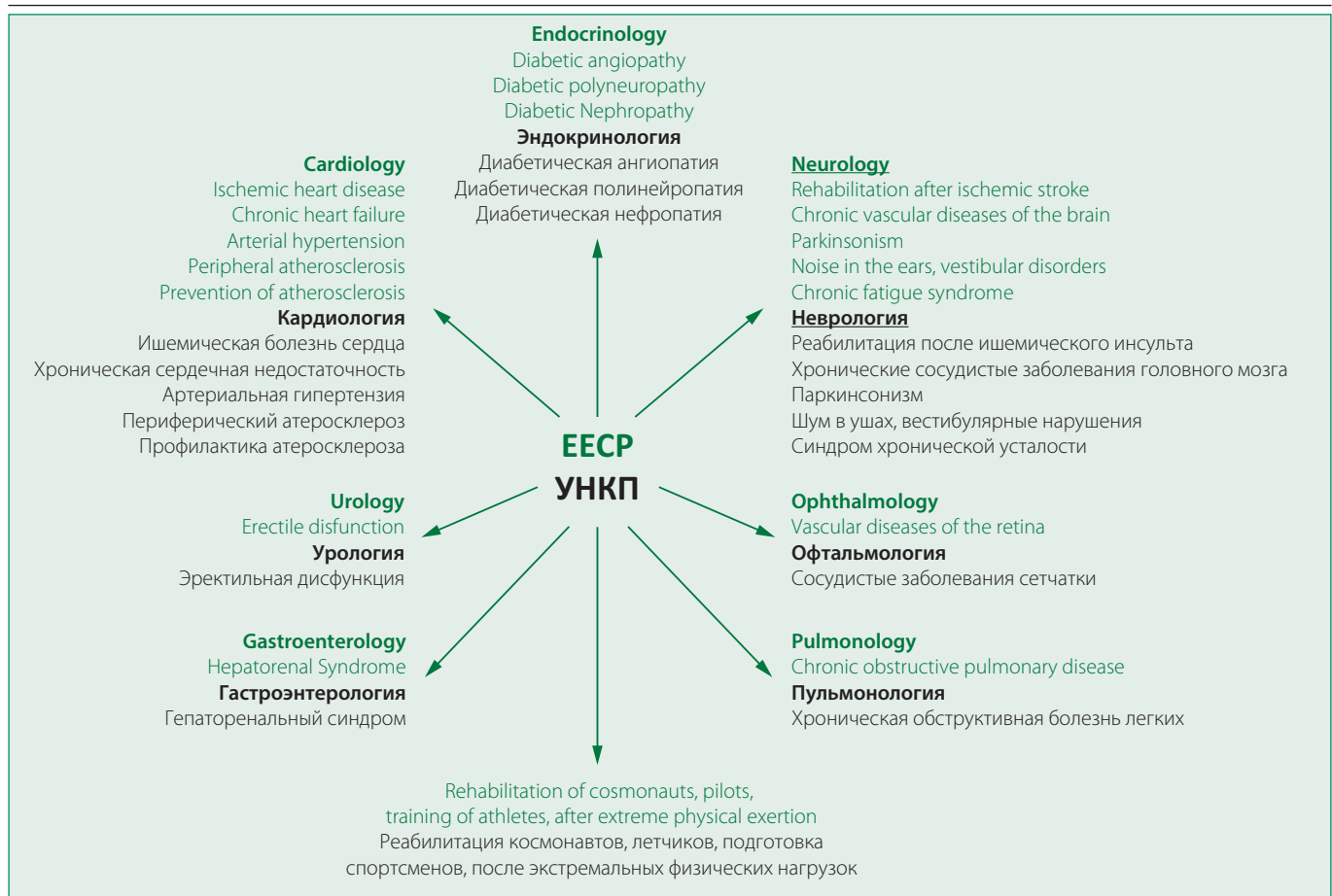


Figure 4. The use of EECPP in clinical practice: real and possible directions

Рисунок 4. Применение УНКП в клинической практике: реальные и потенциальные направления

Melin M и соавт. изучали влияние УНКП на экспрессию генов скелетных мышц и толерантность к нагрузке у пациентов с ХСН III-IV ФК (NYHA). После курса УНКП (35 часовых процедур) помимо повышения толерантности к нагрузке на 15% (соответствует уровню, достигнутому после аэробных тренировок у аналогичных пациентов) выявлена повышенная экспрессия генов FGF-2 (основной фактор роста фибробластов) и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), которая была несколько менее выраженной, чем у пациентов после физических упражнений [45].

Rampengan S.H. и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности УНКП в лечении пациентов с ХСН (n=99) показали существенное уменьшение количества пациентов с низкой толерантностью (<300 м в тесте 6-минутной ходьбы) в группе УНКП (с 68% до 2%; p<0,01). В группе псевдо-УНКП количество пациентов с низкой толерантностью даже несколько увеличилось (с 61,2% до 67,3%) [46]. Дистанция, проходимая в тесте 6-минутной ходьбы значительно возросла в группе УНКП (с 256,9±85,6 до 449,5±92,1 м; p<0,01), и осталась практически без динамики в группе псевдо-УНКП (с 252,7±97,6 до 243,7±87 м; p=0,18).

Tacson K.M. и соавт. продемонстрировали значимое увеличение проходимой дистанции (+18,4%; p<0,0001) и снижение ФК ХСН (-61%) среди пациентов с ишемической кардиомиопатией (n=99), прошедших курс УНКП [47]. Кроме того эти пациенты имели значительно более низкие показатели повторных госпитализаций в течение 90 дней после выписки по сравнению с прогнозируемыми значениями.

Исследователями из Турции также показано значимое улучшение не только функционального статуса у пациентов с ХСН, получивших лечение УНКП, но и когнитивных функций [48].

Таким образом, обоснованность применения УНКП в кардиологической практике уже имеет достаточно большую доказательную базу. Подтверждением эффективности этого метода является включение УНКП в отечественные, американские и европейские рекомендации по ведению пациентов с ИБС [49-51].

Влияние на жесткость артериальной стенки

Потенциальным направлением применения УНКП является ее влияние на процессы ремоделирования сосудистой стенки, а именно – на ее жесткость, но пока однозначного ответа на этот вопрос не получено.

Так, Dockery F. и соавт. оценивали влияние УНКП на жесткость артериальной стенки [52]. В исследовании принимали участие 22 мужчины и 1 женщина со стабильной стенокардией (средний возраст $63,6 \pm 6,7$ лет). Исходно и после 35 часовых процедур УНКП в течение 7 нед у пациентов измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между лучевой и сонной артерией, индекс аугментации (AIx) при помощи аппланационной тонометрии лучевой и сонной артерий. Большинству пациентов ($n=17$) также проведен тредмил-тест до и после 7 нед УНКП. После курса УНКП, несмотря на значимые улучшения показателей тредмил-теста, снижение систолического и диастолического АД, не наблюдалось значимых изменений параметров ригидности артериальной стенки. У девятнадцати больных, обследованных повторно через 6 мес, показатели артериальной ригидности не отличались от исходных показателей.

В более поздней работе Casey D.P. и соавт. вывели значимое снижение показателей жесткости центральных и периферических сосудов, индекса аугментации у пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП (35 часовых процедур; $n=28$; средний возраст 64 ± 2 лет), чего не наблюдалось в группе псевдо-УНКП ($n=14$; средний возраст 64 ± 3 лет) [53].

Таким образом, оценка влияния УНКП на жесткость артериальной стенки требует дальнейшего изучения.

Экстракардиальные эффекты УНКП

Возникновение ретроградного аортального диастолического кровотока оказывает влияние на перфузию не только миокарда, но и других органов (голов-

ной мозг, почки, органы брюшной полости и малого таза). Перспективным является применение УНКП при реабилитации пациентов после ишемического инсульта [54], сосудистых заболеваний сетчатки [55], пациентов с заболеваниями периферических артерий [56] с целью улучшения эректильной функции [57] и других состояниях (рис. 4) [58].

Заключение

Включение УНКП в программу лечения пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью, является оправданным. Доказательная база уже включает тысячи пациентов с данными заболеваниями, успешно прошедших лечение при помощи УНКП. При этом переносимость лечения и его безопасность отличаются довольно благоприятным профилем [40,56]. Конечно же, УНКП не является панацеей, а должна быть компонентом комплексного подхода при лечении пациентов. Как и любой другой метод лечения, УНКП имеет свои противопоказания, несколько ограничивающие возможности ее применения в клинической практике. Своевременное выявление противопоказаний и адекватное проведение процедур УНКП позволят существенно повысить эффективность и безопасность лечения, а также качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery*. 1953;34(4):678-87.
- Soroff H.S., Birtwell W.C., Levine H.S., et al. Effect of counterpulsation upon myocardial oxygen consumption and heart work. *Surg Forum Am Coll of Surg*. 1962;13:174.
- Birtwell W., Soroff H., Wall M. Assisted circulation: an improved method for counterpulsation. *American Society for Artificial Internal Organs*. 1962;8:35-42.
- Cohen L.S., Multins C.B., Mitchell J.H. Sequenced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 1973;38:635-66.
- Soran O. The Role of Enhanced External Counterpulsation Therapy in the Management of Coronary Artery Disease. In: Piscione F., ed. *Angina Pectoris*. Rijeka: InTech; 2011.
- Kern M.J., Aguirre F.V., Tatineni S., et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:359-68.
- Vozzi F., Bianchi F., Ahluwalia A., Domenici C. Hydrostatic pressure and shear stress affect endothelin-1 and nitric oxide release by endothelial cells in bioreactors. *Biotechnol J*. 2014;9(1):146-54.
- Yamazaki Y., Kondo Y., Kamiyama Y. Estimation of shear-stress-induced endothelial nitric oxide production from flow-mediated dilation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:4521-4.
- Kuchan M.J., Frangos J.A. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993;264:H150-6.
- Shakouri S.K., Razavi Z., Eslamian F., et al. Effect of Enhanced External Counterpulsation and Cardiac Rehabilitation on Quality of Life, Plasma Nitric Oxide, Endothelin 1 and High Sensitive CRP in Patients With Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2):191-8.
- Barsness G.W. Enhanced external counterpulsation in unvascularizable patients. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2001;3:37-43.
- Akhtar M., Wu G.F., Du Z.M., et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):28-30.
- Beck D.T., Martin J.S., Casey D.P., et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function and exercise capacity in patients with ischaemic left ventricular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(9):628-36.
- Xiong Y., Ren Y.F., Xu J., et al. Enhanced external counterpulsation inhibits endothelial apoptosis via modulation of BIRC2 and Apaf-1 genes in porcine hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):161-8.
- Luo C., Liu D., Wu G. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122(4):260-8.
- Lawson W.E., Hui J.C.K., Lu L., et al. Beneficial effects of EECp on the renin-angiotensin system in patients with coronary artery disease (abstr). *Eur Heart J*. 2001;22 Suppl:538.
- Kersten J.R., Pagel P.S., Chilian W.M., Wartier D.C. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999;43:44-57.
- Cai D., Wu R., Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med*. 2000;23:239-47.
- Resnick N., Collins T., Atkinson W., et al. Platelet derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:4591-5.
- Cacace A.M., Taylor W.J., Smith G.P., et al. A new therapeutic approach to acute coronary occlusion. *Am J Cardiol*. 1963;11(2):215-227.
- Masuda D., Nohara K., Kataoka K., et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2001;104:1144-5.
- Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M., Granger H.J. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:H1054-H1058.
- Luo J.Y., Wu G.F., Xiong Y., et al. Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1188-94.
- Ku D.D., Zieski J.K., Liu S., Brock T.A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*. 1993;265:H586-92.
- Luo C., Liu D., Du Z., et al. Short-term effects of enhanced external counterpulsation on transthoracic coronary flow velocity and reserve in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol*. 2012;154(1):84-5.

26. Buschmann E.E., Utz W., Pagonas N., et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net. - 2 Trial). *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10): 866-75.
27. Masuda D., Nohara R., Hirai T., et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1451-8.
28. Banas J., Brilla A., Levine H. Evaluation of external counterpulsation for the treatment of angina pectoris. *Am Heart J.* 1973;31:118.
29. Arora R. R., Chou T. M., Jain D., et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-ECCP): Effect of ECCP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833-40.
30. 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 Investig Med.* 2002;50:25-32.
31. Lawson W.E., Hui J.C., Barsness G.W. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with left main disease and angina. *Clin Cardiol.* 2004;27(8):459-63.
32. Michaels A.D., Linnemeier G., Soran O. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the 123 International ECCP Patient Registry [IEPR]). *The American Journal of Cardiology.* 2004;93(4):461-4.
33. Tarpgaard Jorgensen M., Gerdes C., May O. Prinzmetal's variant angina is effectively treated with enhanced external counterpulsation. *Acta Cardiol.* 2010;65(2):265-7.
34. Bagger J.P., Hall R.J., Koutoulis 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(4):465-7.
35. Sinval R.M., Gowda R.M., Khan I.A. Enhanced external counterpulsation for refractory angina pectoris. *Heart.* 2003;89:830-3.
36. Medicare now provides limited ECCP (enhanced external counterpulsation) coverage. *Patient Acc.* 1999;22(8):1-3.
37. Zheng Z.S. External counterpulsation in the treatment of 56 cases of acute myocardial infarction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1986;66(7):398-400. Chinese.
38. Maksimov A.I., Ryabov V.V., Markov V.A. The effect of increased external counterpulsation on hemodynamics and clinical course in acute myocardial infarction. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal.* 2011;26(2):94-9. (In Russ.) [Максимов А.И., Рябов В.В., Марков В.А. Влияние усиленной наружной контрпульсации на гемодинамику и клиническое течение при остром инфаркте миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2011;26(2): 94-9].
39. Strobeck J.E. Enhanced external counterpulsation in congestive heart failure: possibly the most potent inodilator to date. *Congest Heart Fail.* 2002;8(4):201-3.
40. Lawson W.E., Kennard E.D., 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.
41. Lawson W.E., Kennard E.D., Holubkov R., et al. What factors predict congestive heart failure during treatment of angina in patients with enhanced external counterpulsation. *J Card Fail.* 2002;7(suppl 2):48-175.
42. Lawson W.E., Pandey K., Hui J.C.K., 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.
43. Soran O. A New Treatment Modality in Heart Failure: Enhanced External Counterpulsation (ECCP). *Cardiology in Review.* 2004;12(1):15-20.
44. Gorcsan J. III, Crawford L., Soran O.Z., et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:901-5.
45. Melin M., Montelius A., RydOn L. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016 Oct 26.
46. Rampengan S.H., Prihartono J., Siagian M., Immanuel S. The Effect of Enhanced External Counterpulsation Therapy and Improvement of Functional Capacity in Chronic Heart Failure patients: a Randomized Clinical Trial. *Acta Med Indones.* 2015;47(4):275-82.
47. Tecson K.M., Silver M.A., Brune S.D., et al. Impact of Enhanced External Counterpulsation on Heart Failure Rehospitalization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):901-5.
48. Kozdağ G., İşeri P., GökHe G., et al. Treatment with enhanced external counterpulsation improves cognitive functions in chronic heart failure patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(5):418-28.
49. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-49.
50. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
51. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations. *Kardiovaskuljnaja Terapija i Profilaktika.* 2008;7(6) suppl 4:1-24. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008; 7(6) Приложение 4: 1-24].
52. Dockery F., Rajkumar C., Bulpitt C.J., et al. Enhanced External Counterpulsation (ECCP) does not alter arterial stiffness in patients with angina. *Clinical Cardiology.* 2004;27:689-92.
53. Casey D.P., Beck D.T., Nichols W.W., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1466-72.
54. Xiong L., Lin W., Han J., et al. A retrospective pilot study of correlation of cerebral augmentation effects of external counterpulsation with functional outcome after acute ischaemic stroke. *BMJ Open.* 2015;5(9):e009233.
55. Werner D., Michalk F., Harazny J., et al. Accelerated reperfusion of poorly perfused retinal areas in central retinal artery occlusion and branch retinal artery occlusion after a short treatment with enhanced external counterpulsation. *Retina.* 2004;24(4):541-7.
56. Thakkar B.V., Hirsch A.T., Satran D., et al. The efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2010;15(1):15-20.
57. Froschermaier S.E., Werner D., Leike S., et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. *Urol Int.* 1998;61(3):168-71.
58. Raza A., Steinberg K., Tartaglia J., et al. Enhanced External Counterpulsation Therapy: Past, Present, and Future. *Cardiol Rev.* 2017;25(2):59-67.

About the Authors:

Zarina A. Mamieva - 6th Year Student, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey S. Lishuta - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Yuri N. Belenkov - MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Elena V. Privalova - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alfiya O. Yusupova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Svetlana M. Rykova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Мамиева Зарина Ахсарбековна – студентка 6 курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Беленков Юрий Никитич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Привалова Елена Витальевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Юсупова Альфия Оскарвна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Рыкова Светлана Михайловна - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова