

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

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

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

Резюме

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

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

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

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

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

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

Введение

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – неинвазивный способ лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Аппарат УНКП состоит из 3 (трех) парных пневматических манжет, накладываемых на нижние конечности. Манжеты последовательно наполняются воздухом в начале диастолы, а во время систолы воздух выпускается, создавая систолическую разгрузку и диастолическую аугментацию, а также увеличивая венозный возврат крови.¹ Показано, что усиленная наружная контрпульсация эффективна при лечении инвалидизирующей стенокардии у пациентов, не поддающихся медикаментозному или хирургическому лечению, последовательно сокращая приступы стенокардии приблизительно у 75% больных.²⁻⁴ В Международном реестре пациентов УНКП [IEPR] приблизительно у 85% пациентов стенокардия III-IV ФК (CCS), инвазивная коронарная реваскуляризация им противопоказана. Как отмечено в рекомендациях по устойчивой стенокардии Американского колледжа кардиологии/ Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), лечение направлено на полное или практически полное избавление от стенокардических болей в груди и возвращение к обычному образу жизни.⁶ Клинически важно установить, распространяется ли наблюдаемое сокращение тяжелой инвалидизирующей стенокардии после курса УНКП на пациентов со II ФК стенокардии, которым также противопоказана реваскуляризация.

Пациентам, которым частично противопоказана реваскуляризация, подходит альтернативное лечение УНКП, если наблюдается продолжительное благоприятное воздействие. Это лечение улучшает нейрогуморальную и эндovasкулярную дисфункцию⁷, которая приводит к сосудистым болезням. Наблюдается повышенный интерес к использованию УНКП среди пациентов, страдающих диагностированной ишемической болезнью сердца в качестве альтернативы традиционной реваскуляризации. Кроме того, данный метод играет важную роль при вторичной и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.⁷

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

Методы

Данные о пациентах, прошедших курс УНКП терапии в различных центрах, начиная с единичных кардиологических практик и заканчивая учебными медицинскими центрами, были собраны в Международном реестре пациентов УНКП [IEPR] в университете Питсбурга, о чем говорилось ранее.^{8,9} Вкратце, реестр начат в январе 1998 года, в него

вошли 5000 пациентов из более, чем 100 центров со всего мира. У всех пациентов была стенокардия, им провели 1- часовое и более лечение УНКП, и они дали свое согласие на последующее наблюдение врача. В самом начале были собраны данные о демографических показателях, истории болезни, статусе ишемической болезни, качестве жизни и медикаментозном лечении. Обычно УНКП курс составлял 1-2 часа в день 5 дней в неделю, курс длился 4-7 дней; общее количество часов составляло 35. Этот стандартный курс лечения не был включен в реестр МРП УНКП и мог быть изменен в соответствии с течением болезни и реакцией пациента на терапию. Пациентов включили в исследование независимо от того, закончили они запланированный курс лечения или нет.

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

Статистический анализ

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

Результаты

Была когорта больных из 30 центров 1458 пациентов с данными 2-летнего наблюдения. У 112 пациентов (8%) был II ФК, а 1346 (92%) – III и IV ФК. Среднее количество часов УНКП при II ФК составило $34,5 \pm 7,9$ часов и $33,6 \pm 9,9$ часов при III–IV ФК. В группе больных со стенокардией II ФК 10% пациентов не смогли пройти больше 30 часов УНКП терапии (5% по личным причинам, 5% по клиническим причинам). В группе больных со стенокардией III и IV ФК 16% пациентов не смогли завершить курс УНКП терапии (7% по личным причинам, 9% по клиническим причинам).

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

Таблица I Клинико-демографические больных в зависимости от ФК стенокардии

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

^a p<0,05

^b p<0,01

Сокращения: SD = допустимое отклонение, ССС = Канадское Общество сердечно-сосудистых заболеваний, НВР = домашнее артериальное давление, ИБС = ишемическая болезнь сердца, ИМ = инфаркт миокарда, ЛЖ = левый желудочек.

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

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

^a p<0,01

^b p<0,001 сравнения групп исходно

^c p<0,01

^d $p < 0,001$ сравнения групп после УНКП

Значимого изменения медикаментозного лечения после окончания курса УНКП в группах II и III – IV ФК отмечено не было.

Сокращения: CCS = Канадское Общество сердечно-сосудистых заболеваний, Ca = кальций, ACE = ангиотензин-I-превращающий фермент, ARB = блокатор ангиотензин-рецептора.

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

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

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

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

Основные неблагоприятные сердечные осложнения не были типичными во время терапии (2,7% в группе II ФК и 2,1% в группе III-IV ФК) и сильно не отличались в двух группах. Через 2 года MACE появились у 26% пациентов II ФК и у 30% пациентов III-IV ФК ($p = NS$, Таблица VI). На рисунке 2 изображена диаграмма коэффициента выживаемости без основных сердечных осложнений Каплана-Майера до 790 дней после первого дня УНКП терапии у пациентов II ФК CCS в противопоставление пациентам III-IV ФК. В этой

группе высокого риска осложнений у 74% пациентов II ФК и у 70% III-IV ФК точки MACE (смерть, инфаркт миокарда [MI], реваскуляризация, $p=NS$) не наблюдались, у них сохранялось длительное улучшение ФК стенокардии относительно исходного значения.

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

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

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

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

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

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

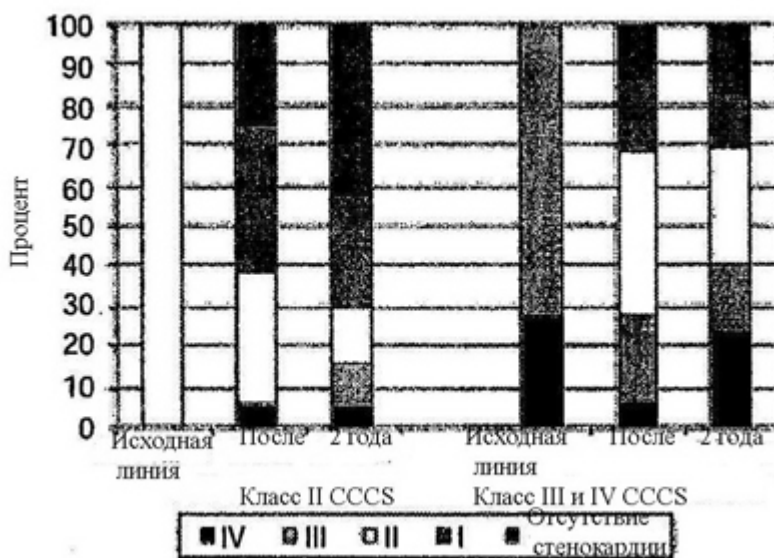


Рис.1 Распределение ФК стенокардии по классификации Канадского Общества сердечнососудистых заболеваний (CCS) исходно, после применения усиленной наружной контрпульсации и через 2 года у пациентов со стенокардией II и III-IV ФК, включая

пациентов с основными неблагоприятными сердечными осложнениями (смерть, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование).

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

	Сразу же после УНКИП		Через два года после УНКИП	
	ССС II	ССС III-IV	ССС II	ССС III-IV
Смерть (%)	0	0,4	4,6	10,8
МИ (%)	0	0,7	6,5	8,8
САВГ (%)	0	0,3	9,6	5,2
PCI (%)	2,7	0,8	12,9	12,6
МАСЕ (%)	2,7	2,1	25,7	30,1

Индивидуальные осложнения не взаимоисключающие. Между группами II ФК и III-IV ФК не были отмечены различий через 2 года.

Сокращения: САВГ= аортокоронарное обходное шунтирование, PCI= чрескожное коронарное воздействие, МАСЕ= основные неблагоприятные сердечные осложнения. Другие сокращения такие же, как в таблице I и II.

Обсуждение

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

У реваскуляризации существуют очевидные преимущества в определенных подгруппах пациентов, страдающих ИБС (например, поражение ствола левой коронарной артерии, поражение 3 сосудов вместе с нарушенной функцией левого желудочка). Однако, возможно, основной целью прохождения пациентами реваскуляризации было облегчение стенокардии и улучшение качества жизни. Благополучное устойчивое облегчение симптомов стенокардии при помощи реваскуляризации посредством ангиопластики и шунтирования ограничено благоприятным исходом процедур, полноценностью реваскуляризации и осложнениями, которые включают в себя смерть. Примерно у 20% пациентов качество жизни в целом не меняется после шунтирования и приблизительно у 25% пациентов стенокардия возникает повторно через год после операции. Предикторами возвратной стенокардии являются предыдущая ангиопластика, сердечная недостаточность, времени после операции. Предикторами ограничения физической активности после реваскуляризации являются возраст старше 75 лет, женский пол, диабет, поражение периферических сосудов, сердечная недостаточность и стенокардия. Предикторами низкого качества жизни являются женский пол, диабет, поражение

периферических сосудов и низкая фракция выброса ЛЖ. Сильным независимым предиктором улучшения качества жизни после ангиопластики являются исходная частота приступов стенокардии и физическая активность. Степень улучшения симптомов после инвазивной реваскуляризации тесно связана с ФК стенокардии до реваскуляризации.¹³⁻¹⁵

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

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

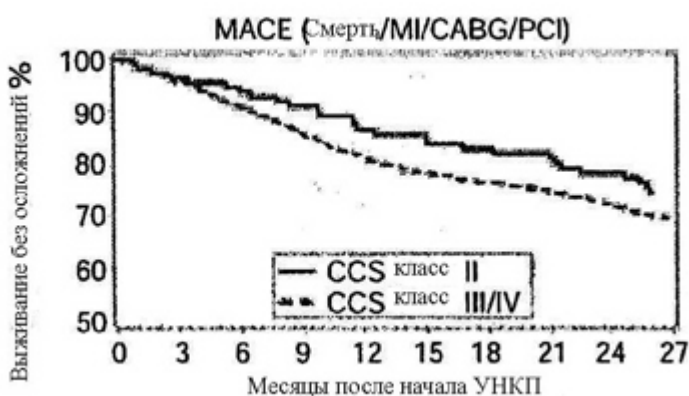


Рис.2 Диаграмма коэффициента выживаемости без основных сердечных осложнений КапланаМайера; II ФК в сравнении с III-IV ФК. Аббревиатуры такие же, как и на рисунке 1.

Заключение

УНКП вызывает длительно сохраняющееся уменьшение тяжести и частоты приступов стенокардии и улучшает качество жизни у пациентов со стенокардией II ФК по классификации CCS, а также с рефрактерной стенокардией, и которые не подходят для реваскуляризации. Польза и длительность эффекта сопоставима с результатами пациентов с тяжелой инвалидизирующей стенокардией (CCS III-IV ФК). Эффективность УНКП в качестве неинвазивного средства, наряду с низким расходами в начале лечения и

последующими регулярными расходами, делает данный метод привлекательным как для пациентов с умеренно тяжелой рефрактерной стенокардией, так и пациентам, страдающим тяжелой инвалидизирующей стенокардией, проходящих лечение в настоящий момент.

Список литературы

1. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W: Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002; 106:1237-1242
2. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Dervan JP, Burger L, Jianag L5 Soroff HS, Cohn PF; Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:840-841
3. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fieischman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW: The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-1840
4. Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, Bansness G, Kelsey SF: Predictors of angina patients one year after completing enhanced external counterpulsation: Initial responders to treatment versus nonresponders. *Cardiology* 2005; 103:201-206
5. Lawson WE, Hui JCK, Bareness G, Kennard ED, Kelsey SE, for the IEPR Investigators: Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with left main disease and angina. *Clin Cardiol* 2005;27:459-463
6. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania P, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. Available at <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>
7. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A: Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1761-1768 Barsness G, Feldman A, Holmes D Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED: The International EECP Patient Registry (IEPR): Design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001 ;24:435-142
8. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED: Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patients Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004;93:461-464
9. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA: Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: Three- year follow-up in the RITA-2 trial. *Randomized Intervention Treatment of Angina. J Am Coll Cardiol* 2000;35:907-914
10. Maor Y, Cohen Y, Olmer I, Mozes B: Factors associated with health indicators in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 1999; 116: 1570-1574
11. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC: Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;! 10:3789-3794
12. Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S: Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: An angiographic correlation. *Coron Artery Dis* 2004;15:111-114
13. Campeau L: The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30

years later. Can J Cardiol 2002; 18:371-379

14. Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, Feder G, Walker N, Crook AM, Magee P, Timmis A: Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. Can J Cardiol 2004;20:305-309