
Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) при сердечной недостаточности: многоцентровое исследование целесообразности применения

Ozlem Soran, MD, Bruce Fleishman, MD, Theresa Demarco, MD; William Grossman, MD; Virginia M. Schneider, RN; Karen Manzo, RN; Paul-Andre de Lame, MD; Arthur M. Feldman, MD, PhD;

Чтобы оценить целесообразность применения УНКП для лечения пациентов с сердечной недостаточностью пролечено 26 пациентов со стабильной сердечной недостаточностью (II – III ФК по NYHA), с ФВ ЛЖ 35% и ниже, и пациенты без объемной перегрузки (лечение проводилось ежедневно в течение 1 часа, пять дней в неделю – в целом 35 часов). Пациенты наблюдались в течение шести месяцев. Основным параметром оценки была безопасность по проявлениям побочных действий или по изменениям лабораторных показателей. Вторичными точками были изменения в переносимости физических нагрузок и в качестве жизни. Серьезных клинических осложнений, связанных с применением УНКП в процессе исследований не наблюдалось. Наиболее существенные улучшения были отмечены в переносимости физических нагрузок (максимальное поглощение кислорода и продолжительность физической нагрузки) и в качестве жизни на первой неделе и через шесть месяцев после курса УНКП. В результате данного исследования были сделаны выводы о том, что УНКП является безопасным лечением и хорошо переносится пациентами со стабильной сердечной недостаточностью, а также о том, что рандомизированное, контролируемое исследование УНКП у данного типа пациентов – оправдано.

УНКП – это неинвазивная терапия для больных со стабильной стенокардией, вследствие ИБС и нормальной или почти нормальной функцией левого желудочка. Путем последовательного раздувания нескольких компрессионных манжет, накладываемых на нижнюю часть ног, бедра и верхнюю часть бедер в диастолу, а затем быстрого снижения давления воздуха в манжетах в конце диастолы, УНКП повышает диастолическое и снижает систолическое артериальное давление. Таким образом УНКП снижает системное сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку и увеличивает СВ.²⁻⁶ Эти эффекты существенно снижают потребление кислорода миокардом и сопровождаются временным увеличением давления наполнения правого желудочка,⁷ уменьшением уровня эндотелина и увеличением синтеза окиси азота. В многоцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании УНКП эффективно облегчала стенокардию и увеличивала время до развития снижения ST-сегмента, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с хронической стенокардией.⁸ Положительное воздействие УНКП было связано со значительным уменьшением обратимых дефектов перфузии по результатам сцинтиграфии с таллием.^{6,9}

Благодаря увеличению давления наполнения правого желудочка в результате увеличения венозного возврата, врачи предположили, что применение УНКП у пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью будет противопоказано. Однако, гемодинамическое влияние УНКП подобно эффектам внутриаортальной баллонной контрпульсации со сходным диастолическим усилением и снижением постнагрузки. Предыдущие сообщения указывали на то, что УНКП помогает пациентам с ИБС и дисфункцией левого желудочка, а анализ пациентов, внесенных в международный регистр пациентов УНКП, показал, что ФВ ЛЖ менее 35% не ассоциировалась с увеличением побочных действий во время лечения. Более того, улучшение оказалось сопоставимым при сравнении с пациентами с сохраненной ФВ ЛЖ.¹⁰

Однако, не был изучен вопрос о долговременной безопасности применения УНКП у пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью и ИБС, а также роль УНКП у пациентов без ИБС и дисфункцией левого желудочка. Изучению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

Методы

Данное испытание было открытым, проспективным, нерандомизированным исследованием целесообразности применения УНКП, в котором участвовали три центра. Исследование возглавлялось Руководящим Комитетом (Steering Committee), мониторинг осуществлялся Мониторинговым Советом Безопасности Данных (Data Safety Monitoring Board). Anabas International Corporation (Stockton, New Jersey) выполняло сбор и работу с данными, статистический анализ и мониторинговые услуги. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации.

Всего участвовало 32 пациента, 11 с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и 21 с ишемической кардиомиопатией. Данные об этих пациентах представлены в табл. 1 и 2. До включения в исследование все пациенты дали информированное согласие. Шесть пациентов (4 с идиопатической и 2 с ишемической кардиомиопатией) были исключены из исследования до начала терапии.

В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте от 21 до 81 года, у которых сохранялся диагноз сердечная недостаточность (II или III ФК по NYHA), несмотря на традиционную терапию, была систолическая дисфункция левого желудочка с фракцией выброса 35% и ниже, у которых во время тредмил теста (Modified Naughton Protocol) появлялась одышка или усталость, кроме того пациенты были клинически стабильными, что оценивалось по отсутствию изменений в терапии за две недели до 1-го визита на исследование. Пациенты классифицировались как больные с идиопатической кардиомиопатией, если у них не было гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий или других известных причин сердечной недостаточности. Ишемическую кардиомиопатию диагностировали при документально подтвержденном анамнезе ИБС или при наличии ангиографического обследования. Критериями исключения были: боли в груди при нагрузочных пробах, электрокардиографические изменения ишемического типа, хромота; периферические отеки на лодыжках; нестабильная стенокардия; уровень сывороточного дигоксина более 1.5 ng/mL; уровень сывороточного креатина более 2 mg/dL; инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование в последние три месяца; зондирование сердца в последние две недели; острый миокардит; анамнез внезапной смерти; наличие имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора или кардиостимулятора; анамнез клинически выраженного аортального стеноза; стеноз митрального клапана; аортальная регургитация; хроническое обструктивное легочное заболевание с объемом форсированного выдоха за одну секунду 1.5 L и менее; гипокоагуляция при МНО более 2.0; или тяжелая. Обязательно исключались пациенты с аритмией, так как это бы существенно мешало синхронизации с прибором УНКП. Также исключены пациенты с анамнезом тромбоза глубоких вен, флебита, трофической язвы и/или тромбоэмболии легочной артерии ввиду потенциального риска в связи с наложением герметичных манжет на нижние конечности. Исключались пациенты, если у них была возможность возникновения препятствий к диастолическому усилению при подключении УНКП.

До включения в исследование терапия сердечной недостаточности оптимизировалась и стабилизировалась. Все пациенты получали иАПФ, если только к этому не было противопоказаний или непереносимости. Пациентам с ИБС допускалось применение блокаторов кальциевых каналов, если не было изменений в течение минимум одного месяца до исследования. Подобным же образом разрешались бета-адреноблокаторы, если дозировка не менялась минимум шесть месяцев. Блокаторы кальциевых каналов не разрешались пациентам с идиопатической кардиомиопатией. Пациенты исключались, если блокатор кальциевых каналов или бета-адреноблокатор отменены менее чем за три месяца до исследования.

Группа	Идиопатическая кардиомиопатия	Ишемическая кардиомиопатия	Итого
Количество	11	21	32
Возраст (лет)			
Женщины			
ФВ ЛЖ			
Стенокардия			
Количество			
Лет			
Дигоксин			

Карведилол			
------------	--	--	--

Перед лечением пациенты прошли двухнедельный вводный курс наблюдения, в течение которого им выполнены физикальный осмотр, общие клинические анализы и два основных симптомоограничивающих теста на переносимость физической нагрузки на тредмиле. Если результаты тестов с нагрузкой различались более чем на 20%, то проводились дополнительные тесты. Средние значения двух тестов, которые могли различаться менее чем на 20% использовались как основной показатель.

Каждый пациент прошел 35 одночасовых процедур УНКП, которые проводились раз в день, пять дней в неделю, в целом лечение продолжалось семь недель. После оценки клинической стабильности начиналась процедура УНКП, и применяемое давление заполнения увеличивалось с шагом в 0.01 мегапаскаль до максимума в 0.04 мегапаскаля у всех пациентов (0.04 МПа = 300 mm Hg). Поглощение кислорода во время процедур измерялось постоянной пульсоксиметрией. Во время исследования дозы препаратов оставались по возможности постоянными, коррекция производилась только в серьезных случаях. Введение инотропных препаратов было запрещено.

Каждый пациент прошел шестимесячный период наблюдения с выполнением обследования спустя одну неделю, три месяца и шесть месяцев после окончания лечения. Все измерения, проводившиеся в базисный период, повторно проводились во время осмотров через одну неделю и шесть месяцев после лечения. По прошествии трехмесячного периода было проведено и клиническое обследование.

Основным параметром исследования была безопасность по наблюдениям за побочными эффектами во время проведения процедуры УНКП, побочными эффектами в течение всего периода лечения или по наблюдениям за изменениями в лабораторных параметрах. Другие параметры исследования также включали результаты нагрузочных проб и качество жизни.

Таблица II. Побочные эффекты		
Наблюдавшиеся в течение всего периода лечения	Связанные (включают определенно или вероятно связанные)	Несвязанные (включают вероятно несвязанные и определенно несвязанные)
Сердечнососудистые	Аритмия, брадикардия	Аритмия, учащенное сердцебиение, фибрилляция предсердий, стенокардия, ухудшение сердечной недостаточности
Некардиальные	Хрупкость голени, ссадины вследствие трения, боли в спине, в мышцах, опухоли под коленом	Головокружение, тошнота, гриппозное состояние, боли в лодыжке, гипотиреозидизм, отечность
Появлявшиеся в период наблюдения	Связанные	Несвязанные
Сердечнососудистые	-----	Атипичные боли в груди, стенокардия, аритмия, гипотензия, изменения ЭКГ, усугубление сердечной недостаточности, легочная эмболия, фибрилляция предсердий, одышка, усталость
Некардиальные	-----	Инфекции верхних дыхательных путей, симптомы гриппа, подагра, задержки мочеиспускания, повышенное содержание липидов, головокружение

Статистический анализ выполнен путем сравнения средних изменений основных параметров от исходных значений с данными, полученными через одну неделю после УНКП или в конце исследования; применялись парные *t* тесты.

Заключения по клиническим обследованиям и лабораторным параметрам выполнялись при каждом визите. Изменение и процент изменения от исходных значений выражено с применением описательной статистики. Парные *t* тесты использовались в каждой этиологии сердечной недоста-

точности (ишемической или идиопатической) для проверки гипотезы, является ли изменение или процент изменения значимым в сравнении с исходом.

Описанным выше методом анализировались и максимальные значения нагрузочных проб, и баллы по анкете Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ)¹¹ и ФК по NYHA. Кроме этого проанализирована значимость различий в зависимости от этиологии сердечной недостаточности, места исследования и их взаимодействие как факторов (если они были значимы при уровне 0.15). Основной анализ производился только на полученных результатах и представлен в данной статье. Второстепенный анализ выполнен методом последнего наблюдения, который осуществлялся для внесения отсутствующих данных. Его результаты были такими же.

Описательная статистика применялась для анализа клинико-демографических параметров, истории болезни, болезни ног, ухудшения состояния и зонального индекса и индекса давления. Побочные эффекты анализировались в рамках каждой этиологии сердечной недостаточности по встречаемости, по причинной связи, интенсивности.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в Таблице I. Из 32 включенных в исследование пациентов, 21 имел ишемическую кардиомиопатию, 11 – идиопатическую кардиомиопатию. Большинство испытуемых были мужчины. Шесть из 32 пациентов были исключены, так как 5 из них соответствовали исключаящему критерию во время базисного периода, а у одного проявились побочные эффекты сразу после первого визита. Оставшиеся 26 пациентов (19 с ишемической кардиопатией и семь с идиопатической кардиопатией) прошли курс УНКП, но трое из этих пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов. Оставшиеся 23 пациента прошли весь курс лечения, включая 1-недельное наблюдение. 18 из них выполнили весь протокол, а один немного нарушил правила исследования, что не повлияло на получение объективных данных при обследовании через 6 месяцев после лечения. Четыре пациента нарушили правила исследования таким образом, что это повлияло на получения объективных данных при обследовании через 6 месяцев после лечения. Таким образом, на шестой месяц после лечения обследовано 19 пациентов.

Нагрузочные пробы

У 23 пациентов, прошедших обследование через 1 неделю после лечения, максимальное поглощение кислорода (рис.1) существенно увеличилось по сравнению со средним исходным значением с 14.99 до 15.98 mL/kg/min (изменение +7.45%, SE±3.57%, минимум – 27.09, максимум + 43.57%, $p = 0.05$).

У 19 пациентов, прошедших обследование через 6 месяцев после лечения, включая нагрузочную пробу максимальное поглощение кислорода существенно увеличилось по сравнению со средним исходным значением с 14.78 до 18.41 mL/kg/min (изменение +27.09%, SE±4.71%, минимум – 0.46, максимум + 62.76%, $p < 0.001$).

При обследовании на первой неделе после лечения общая средняя длительность нагрузочной пробы существенно увеличилась с 627.63 секунд до 732.96 секунд (изменение +20.53%, SE±4.89%, минимум – 7.66, максимум + 89.58%, $p < 0.001$).

Через 6 месяцев после лечения общая продолжительность нагрузочной пробы существенно увеличилась с исходных 637.13 секунд до 715.17 секунд (изменение +15.55%, SE±6.53%, минимум – 15.20, максимум + 81.02%, $p = 0.028$).

Переносимость физической нагрузки по показаниям максимального поглощения кислорода и продолжительности нагрузки увеличилась одинаково в обеих группах – идиопатической и ишемической – (межгрупповые значения значения p : максимальное поглощение кислорода 0.480, длительность упражнения 0.218).

Качество жизни

Качество жизни оценивалось с применением анкеты Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) (рис.2). MLHFQ применялась в базисный период, затем через одну неделю и через шесть месяцев после лечения.

Всего 24 пациента ответили на вопросы MLHFQ (включая одного пациента, который был исключен из исследования, но который проходил этот тест спустя один месяц после лечения). У этих пациентов изменение в сравнении с исходным значением было существенно ($p < 0.01$) как в отношении общего балла, так и в результатах физических и эмоциональных параметрах.

У 22 пациентов заполнивших анкету MLHFQ при обследовании через 6 месяцев после лечения было улучшение в общем балле в сравнении с исходными значениями, но существенное изменение наблюдалось только в эмоциональных параметрах ($p < 0.01$).

Побочные эффекты

Анализа безопасности выполнен по данным 32 пациентов, участвовавших в исследовании, 26 из них прошли сеансы УНКП один или более раз. В целом выполнено 844 сеанса УНКП, в течение которых, безопасность УНКП оценивалась по мониторингованию насыщения крови кислородом и по состоянию сердца. За исключением трех случаев усугубления аритмии, существовавшей до лечения, в результате применения УНКП, у пациентов не было ни одного случая ухудшения состояния сердца, особенно сердечной недостаточности. Как показано в табл. II, было зарегистрировано 46 побочных эффектов у 23 пациентов, из них 22 побочных эффекта появились во время лечения (например, между первой процедурой и обследованием на первой неделе после окончания лечения), и 24 проявились при обследовании через 6 месяцев после лечения. Из этих 46 побочных эффектов 14 были определены как серьезные (привели к госпитализации) – это произошло у восьми пациентов. Один произошел в исходный период, три – во время лечения, и хотя они были серьезными, они не были связаны с УНКП. Десять сердечнососудистых побочных эффектов произошли при обследовании через 6 месяцев после лечения.

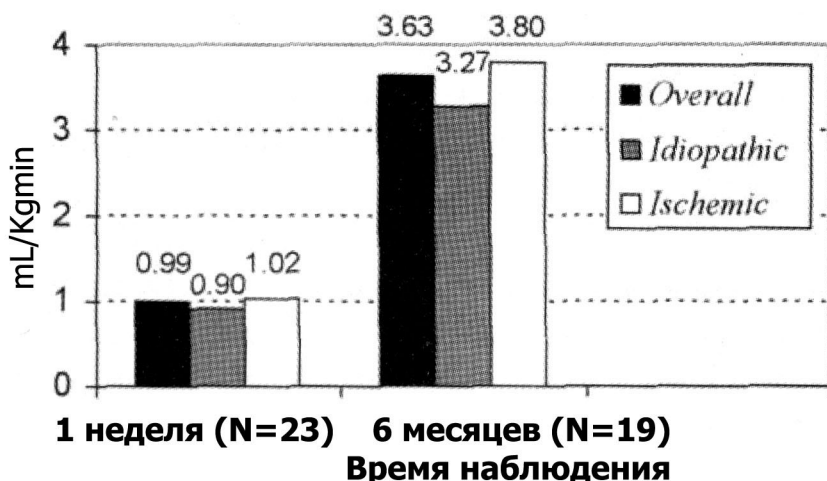


Рис. 1. Изменение в p – значении максимального потребления кислорода (Vo_2) (исход по отношению к 1-й неделе и 6 месяцам): общее ($p = 0.08$, $p < 0.01$), идиопатическое ($p = 0.54$, $p < 0.05$), ишемическое ($p = 0.09$, $p < 0.01$).

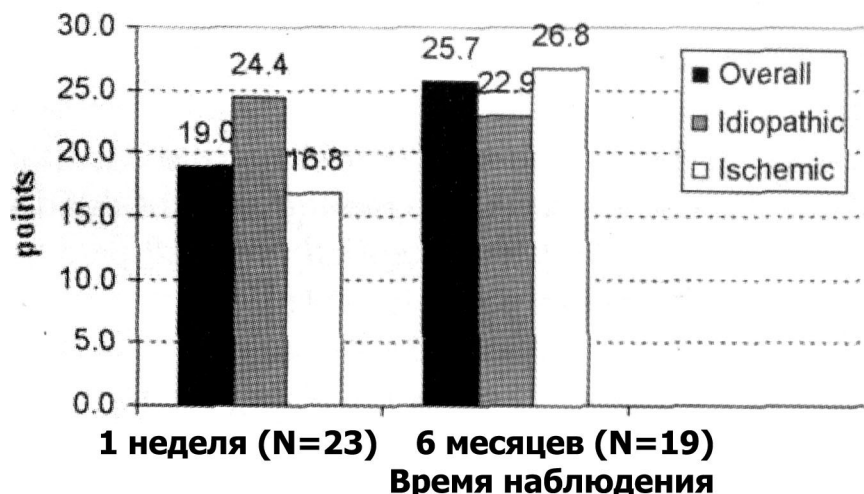


Рис. 2. Изменение в качестве жизни, показанное в обратном порядке реального изменения данных, все p -значения $p < 0.01$ за исключением идиопатической кардиомиопатии через 6 месяцев.

Из 22 побочных эффектов, случившихся во время лечения, 10 произошли непосредственно во время УНКП, и 12 вне этой процедуры. Два из десяти побочных эффектов, случившихся во время процедуры УНКП, были вызваны прекращением лечения. Один испытуемый был исключен из исследования после 22 процедур из-за сильных болей в спине, второй испытуемый был дважды госпитализирован из-за прогрессирования сердечной недостаточности и был исключен из исследования после второй госпитализации. У третьего испытуемого усугубилась аритмия, в результате чего после 23-й процедуры его необходимо было исключить из исследования, но этот испытуемый продолжил лечение и проходил все последующие обследования.

Ни одно из побочных действий, произошедших через 6 месяцев после лечения, не было связано прямо или косвенно с УНКП. Не было обнаружено никаких существенных изменений в клинических лабораторных показателях.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что при правильном использовании и мониторинге применение 35 одночасовых ежедневных процедур УНКП в течение семи недель является безопасным и хорошо переносится пациентами с относительно стабильной стенокардией при отсутствии объемной перегрузки. Несмотря на то, что использование УНКП у некоторых пациентов было ограничено аритмией, не возникло никаких существенных клинических проблем, связанных с применением УНКП в этой группе пациентов с симптоматичной сердечной недостаточностью. Более того, побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов вне лечения УНКП, не могут быть отнесены непосредственно к самой УНКП, а скорее, являлись следствиями болезни. Хотя, планировалось включить в лечение пациентов, которые были стабильными и относились к II-III ФК по NYHA, средняя ФВ составила 23%, что соответствует по данным клинических испытаний II-IV ФК NYHA.

Результаты настоящего исследования, не смотря на то, что оно выполнено с небольшим количеством больных и в отсутствие контрольной группы, свидетельствует о том, что УНКП обеспечивает краткосрочное и долгосрочное, положительное воздействие на отдельные группы пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью. Это положительное воздействие, проявляющееся в существенном и стабильном улучшении переносимости физической нагрузки (максимальное поглощение кислорода и продолжительность нагрузок), наблюдалось через 1 неделю после 35 процедур УНКП и сохранялось через 6 месяцев после УНКП. Очевидно, что испытуемые ощутили положительное воздействие от УНКП в одинаковой степени, не смотря на этиологию их сердечной недостаточности. В то время как уменьшение ишемии может объяснять положительное воздействие у пациентов с ИБС, механизм положительного воздействия УНКП на пациентов с идиопатической кардиомиопатией остается менее очевидным. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией меньшее перфузионное давление, что способствовало снижению кровотока в коронарных артериях и недостаточному снабжению кислородом клеток гипертрофированного миокарда. Увеличивая перфузионное давление и уменьшая работу сердца, УНКП может улучшить снабжение кислородом и способствовать восстановлению нефункционирующего миокарда.

Другие возможные механизмы положительного воздействия УНКП при сердечной недостаточности включают в себя воздействия УНКП на эндотелиальную функцию. Одним таким воздействием является повышение уровня окиси азота,^{12, 13} с последующей коронарной и системной вазодилатацией.

Однако, УНКП так же может и понижать уровни эндотелина-1, потенциального вазоконстриктора происходящего из эндотелия, который может участвовать в патогенезе сердечной недостаточности.^{13,14}

Выводы

УНКП является безопасной процедурой при использовании в качестве дополнительной терапии сердечной недостаточности. Результаты об эффективности данного исследования должны рассматриваться с осторожностью, так как количество испытуемых было небольшим и не было сравнений с контрольной группой. Однако, положительное воздействие УНКП на функциональную способность в отсутствие побочных эффектов интригует. Результаты эффективности свидетельствуют о том, что

УНКП может улучшить переносимость физической нагрузки, качество жизни и функциональный статус как кратковременно, так и на период до 6 месяцев.

Очень важно, что результаты настоящего исследования оправдывают проведение рандомизированного контролируемого исследования с целью выяснения эффективности УНКП в качестве дополнительной терапии при лечении пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью.

Список литературы

1. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 1999;22:173-178.
2. Zheng ZS, Yu LQ, Cai SR, et al. New sequential external counterpulsation for the treatment of acute myocardial infarction. *Artif Organs.* 1984;8(4):470-477.
3. Soroff HS, Hui J, Giron F. (current status of external counter-pulsation. *Clin Care Clin.* 1986;2(2):277-295.
4. Katz WE, Gulati V, Feldman AM, et al. Effects of EECp on internal mammary artery flow: comparison with intra-aortic balloon counterpulsation. *Am Coll Cardiol.* 1998;31(suppl 2):85A. Abstract 8251.
5. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol.* 1998;21:649-653.
6. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. EECp 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(1):93-99.
7. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, et al. Comparison of hemodynamic effects of EECp and intraaortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;86(10):1139-1141.
8. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter Study of EECp (MUST-EECP): effect of EECp on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1833-1840.
9. Lawson WE, Hui JCK, Soloff US, et al. Efficacy of EECp in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992;70:859-862.
10. Strobeck JE, Reade R, Kennard ED, et al. EECp is a safe and effective treatment for angina in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 1999;5(3):72. Abstract 268.
11. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure.* 1997;3:198-209.
12. Qian XX, Wu WK, Zhieng ZS, et al. Effect of EECp on nitric oxide production in coronary disease. *J Heart Dis.* 1999; 1 (1): 193. Abstract 7(i9).
13. Wu C.E, Zheng QS, Zheng ZS, et al. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of EECp. *Circulation.* 1999;100(18):1-832. Abstract 4390.
14. Garlich CD, Zhang H, Werner D, et al. Reduction of serum endothelin-1 levels by pneumatic external counterpulsation. *Can J Cardiol.* 1998;14(suppl F):87F. Abstract 25.