

## Неинвазивная реваскуляризация с помощью УНКП: клинический случай и обзор литературы

Mandeep Singh, MD; David R. Holmes, Jr, MD; A. Jamil Tajik, MD; и Gregory W. BARNES, MD

---

Почти 8 миллионов людей в США страдают ИБС. К сожалению, количество пациентов ИБС, у которых невозможно выполнить хирургические или эндоваскулярные вмешательства продолжает расти. Для таких больных при неэффективности медикаментозной терапии, УНКП стала новым, неинвазивным, амбулаторным методом лечения, который улучшает качество жизни, снижая количество эпизодов ишемии миокарда, позволяющим повысить уровень физической активности. Мы сообщаем о клиническом случае 56-летней женщины, страдающей тяжелой ИБС, несмотря на максимально возможную медикаментозную терапию, которая прошла сеансы ЕЕСР, так как другие виды реваскуляризации были не возможны. После курса терапии ЕЕСР у нее были зафиксированы значительное уменьшение эпизодов стенокардии, полное исчезновение признаков ишемии миокарда по данным нагрузочной сцинтиграфии миокарда. Данный случай подтверждает то, что УНКП является безопасным и эффективным методом лечения, уменьшающим симптомы ишемии миокарда у пациентов, которым стандартная чрескожная или хирургическая реваскуляризация миокарда невозможны.

АКШ- аортокоронарное шунтирование; ИБС; ЭКГ- электрокардиография; УНКП= Усиленная наружная контрпульсация.

Стандартная терапия пациентов с симптоматичной ИБС в настоящее время включают фармакологическое лечение ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты), чрескожное коронарное вмешательство, и хирургическую реваскуляризацию. Ограничения каждой из этих стратегий включают связанные с процедурами смертность и заболеваемость, побочные действия лекарственных средств, рестенозы после чрескожных вмешательств и время – зависимую недостаточность шунтов после операции аортокоронарного шунтирования. И хотя большинству пациентов показано проведение медикаментозной терапии, у многих из них не наблюдается полного исчезновения симптомов болезни, только при использовании лекарств. К тому же, наблюдается рост числа пациентов, которые не подходят для традиционных процедур реваскуляризации. Тяжелое поражение дистальных отделов коронарного русла ограничивает возможность реваскуляризации. Среди пациентов, перенесших операцию реваскуляризации и нуждающихся в повторных процедурах, смертность и заболеваемость, связанные с повторными процедурами, значительно выше, что зачастую служит причиной для исключения их из кандидатов на повторные процедуры реваскуляризации. Поэтому у этих пациентов не наблюдается оптимального купирования симптомов болезни.

Недавно терапевтические возможности были расширены, возможностями трансмиокардиальной реваскуляризации или чрескожной лазерной реваскуляризации миокарда, минимально инвазивной операции АКШ, чрескожной электрической стимуляции нервов. Также были применены разнообразные терапевтические подходы, включающие использование факторов роста.

Более новые методы лечения все еще находятся в стадии экспериментальных разработок, или же с ними было проведено очень ограниченное количество клинических исследований. Много новых приборов используются инвазивно, что связано со значительным риском появления осложнений. Усиленная внешняя контрпульсация (УНКП) была представлена как неинвазивная, нетравматичная процедура для амбулаторного лечения пациентов с ИБС. УНКП увеличивает перфузионное давление в коронарных артериях в результате диастолического увеличения и снижает потребность миокарда в кислороде. Мы представляем клинический случай пациента, который прошел лечение с помощью УНКП, а также обзор литературы и информации, касающийся настоящего состояния технологии УНКП.

## Клинический случай

### История болезни

Женщина в постменопаузальном периоде, 56 лет, страдающая гипертонией, гиперлипидемией, и с 10-летним стажем инсулинозависимого сахарного диабета, с рефрактерной стенокардией напряжения IV ФК, несмотря на применение оптимальной антиангинальной терапии, включавшей дилтиазем (медленно высвобождающая форма) 300 мг/день; атенолол, 100 мг/день; пероральные нитраты, 60 мг/день. С 1996 г. она страдала тяжелой ИБС с приступами типичной стенокардии., ранее выполнена коронарная ангиография с чрескожным вмешательством на правой коронарной артерии. Вследствие сохранения стенокардии и тяжелой ИБС, она перенесла операцию АКШ в июле 1996 г., с маммарокоронарным шунтированием передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) и венозным шунтированием I диагональной ветви, интермедианной артерии и правой коронарной артерии.

Через 1 год, стенокардия напряжения рецидивировала. Ангиография выявила поражение ствола ЛКА и 3-сосудистое поражение с окклюзией венозных шунтов. Шунт к ПНА был хорошо проходим, 80% сужение венозного шунта в ПКА устранено путем стентирования.

Через 2 месяца после процедуры, у пациентки развилась клиника прогрессирующей стенокардии напряжения и покоя, и в течение года от коронарного вмешательства, она была госпитализирована с диагнозом нестабильная стенокардия. Она жаловалась на частые приступы стенокардии, которые возникали как в состоянии покоя, так и при минимальных физических нагрузках. Она принимала от 1 до 4 таблеток нитроглицерина под язык ежедневно. Во время выполнения нагрузочной (АТФ) сцинтиграфии миокарда с талием выявлено снижение АД на нагрузке, сопровождавшееся болью в груди и изменениями на ЭКГ.

Выявлены дефекты перфузии апикальных, нижних и нижнесептальных сегментов со снижением миокардиального резерва. Повторная коронарная ангиография выявила 50% стеноз дистальной части ствола ЛКА и 75% стеноз в проксимальной трети ПНА. Заболевание прогрессировало как в венозных шунтах, так и в коронарных артериях, включая как тяжелое поражение ПНА, дистальные места введения шунта, так и в ПКА. Шунт к ПКА артерии был окклюзирован. Эхокардиография показала нормальную систолическую функцию левого желудочка. Вопрос о процедуре повторной реваскуляризации не рассматривался из-за тяжелого поражения дистального русла. Несмотря на активное медикаментозное лечение с применением аспирина, нитратов, блокаторов ангиотензин-конвертирующего фермента, бета-адреноблокаторов, статинов, витаминов E и C, пациентка продолжала жаловаться на частые приступы стенокардии покоя и малых напряжений. Дальнейшее усиление медикаментозной терапии было невозможным, из-за того, что АД было на пограничном уровне (90/70 мм рт. ст.), и наблюдалась синусовая брадикардия. Поэтому больная была направлена на сеансы УНКП.

### Протокол лечения УНКП

Все потенциальные пациенты для получения сеансов УНКП имели подробную медицинские документы, кроме того, они подверглись тщательному физикальному осмотру, во время которого обращали внимание на симптомы болезни, ранее выполненные процедуры реваскуляризации, и документы подтверждающие ИБС (таблица 1). Особые предосторожности были приняты для того, чтобы выявить у пациентов наличие каких-либо противопоказаний к проведению данной процедуры (таблица 2).

Принцип работы УНКП состоит в последовательном наполнении и выкачивании воздуха из манжет, обернутых вокруг икр, бедер пациента. Наполнение и выкачивание воздуха в манжетах синхронизировано с сердечным циклом, и контролируется сигналами ЭКГ, которые обрабатываются микропроцессором (рис.1). В результате компрессии мышц нижних конечностей увеличивается диастолическое давление в аорте, что приводит к увеличению перфузионного давления в коронарных

артериях. Сеансы продолжаются обычно 1 час в день, общий курс состоит из 35 часов в течение 7 недель.

#### Таблица 1. Показания для лечения УНКП

Симптомы ишемии миокарда (соответствующие III-IV ФК), несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии.

Пациенту не показана хирургическая или чрескожная реваскуляризация.

ИБС подтверждена наличием:

- стеноза  $>70\%$ , по крайней мере, в 1 из основных эпикардальных коронарных артерий и/или шунта, или
- сцинтиграфических или эхокардиографических признаков инфаркта миокарда и/или ишемии миокарда, или
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда.

#### Таблица 2. Относительные противопоказания к УНКП

Сохраняющаяся, устойчивая ишемия.

Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность.

Тяжелая патология клапанного аппарата.

Неконтролируемая артериальная гипертензия ( $> 180/110$  мм рт. ст.).

Злокачественные аритмии.

Тяжелая патология периферических сосудов.

Наличие в анамнезе флебита, глубокого венозного тромбоза, тяжелого варикозного расширения вен, или трофической язвы.

Геморрагический диатез, включая продолжающееся применение варфарина с МНО  $>2.0$ .

Повышенный риск кровотечения (в пределах 7 дней после ангиографии или другой инвазивной процедуры).

Беременность или фертильные женщины, которые не используют надежный метод контрацепции, для того, чтобы избежать беременности.

## Лечение и период после проведения курса УНКП

Терапия УНКП начиналась не случайно. В начале лечения, пациентке требовалась помощь, для того чтобы добраться на сеанс лечения, из-за стенокардии. Во время лечения она отметила уменьшение приступов стенокардии, сопровождающееся повышением физической активности (таблица 3). В конце 7-недельного курса лечения она не испытывала ограничений при физических нагрузках, включая 60-минутные тренировки на велосипеде или тредмиле. Она продолжала принимать те же лекарства от стенокардии, что и до УНКП.

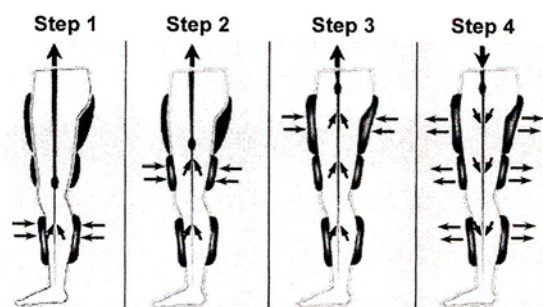


Рис. 1. Механизм диастолического усиления и снижения постнагрузки, во время применения УНКП. Отмечена ЭКГ зависимая последовательная диастолическая активация «молочной» венозной крови нижних конечностей и артериальной крови от периферии к магистральным сосудам системы (этап 1-3). Их всех манжет одновременно выпускается воздух непосредственно перед систолой (этап 4).

В последующем наблюдалось улучшение перфузии миокарда, что было показано данными сцинтиграфии во время пробы с аденозином, не выявлено признаков ишемии миокарда или инфаркта миокарда (рис. 2). Через 9 месяцев после окончания курса лечения, пациентка оставалась активной, приступы стенокардии были реже, чем 1 раз в месяц, и сразу прекращались в покое или после применения нитроглицерина под язык.

#### Таблица 3. Клиническая картина во время лечения.

1-я неделя

1 приступ стенокардии покоя

Физическая активность ограничена пребыванием в комнате отеля

3-я неделя

1 приступ стенокардия покоя

Ходьба по комнате в отеле

5-я неделя

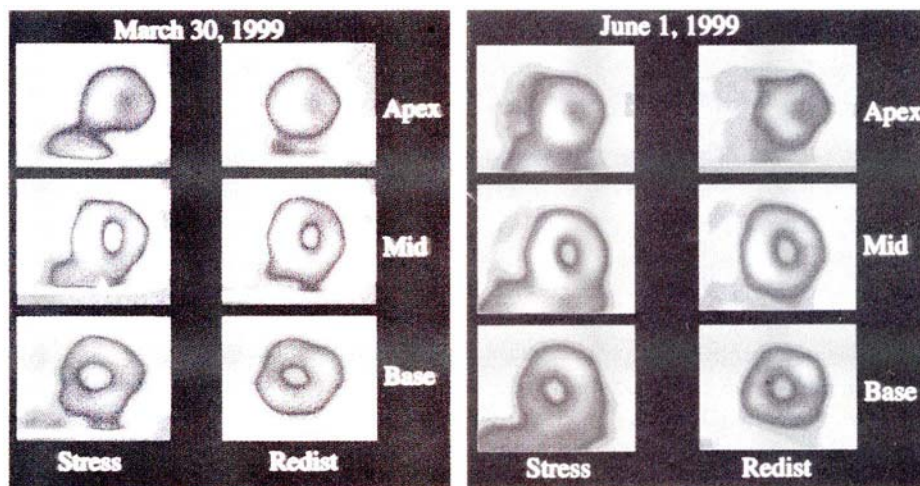
2 коротких приступа стенокардии малых напряжений

Пациентка начинает небольшие программы упражнений

7-я неделя

Отсутствие стенокардии

Прогулка/поездка на велосипеде в течение 60 минут в день



**Рис.2** Сравнение изображений перфузии в покое и при нагрузке, полученные до (слева) и после (справа) курса УНКП. Отмечается уменьшение ишемии миокарда, вызванной аденозинном в нижней стенке (стрелочка), нижнеперегородочном сегменте (звездочка), и верхушечном сегменте ЛЖ (знак плюса) после лечения. Отметки стоят на изображении, полученном до лечения. Redist — перераспределение.

## Обсуждение

Представленный случай — впечатляющий пример возможностей УНКП, применяемой для уменьшения симптомов ишемии миокарда. В начале терапии, пациентка была прикована к постели из-за тяжелой стенокардии. После 7-недельного курса лечения ЕЕСР, она стала способной ежедневно заниматься физической нагрузкой без стенокардии, у нее не было признаков ишемии миокарда во время повторной сцинтиграфии миокарда. Этот положительный клинический результат сохранялся на протяжении 9 месяцев после лечения.

Увеличивается количество информации, подтверждающей эффективность УНКП, используемой при стенокардии в течение 2 десятилетий. Данная процедура, впервые предложенная Kantrowitz and Kantrowitz, является неинвазивной и нетравматичной, она увеличивает диастолическое АД и перфузионное давление в коронарных артериях, также способствует разгрузке левого желудочка, аналогично внутри-аортальной контрпульсации. Первые гидравлические аппараты контрпульсации были обременительными и модифицировались на протяжении нескольких лет, и в настоящий момент включают в себя компьютеризированные, ЭКГ-контролируемые пневматические компрессионные манжеты, которые обворачивают вокруг нижних конечностей, что улучшает диастолическую аугментацию и воспроизводимость данного воздействия. В результате использования новых аппаратов УНКП показано продолжительное снижение симптомов ишемии миокарда и улучшение качества жизни в разнородной группе пациентов с ИБС.

## УНКП при лечении стенокардии

Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых сообщается об опыте применения УНКП у пациентов со стенокардией рефрактерной к медикаментозной терапии. Эти пациенты не подходили для чрескожной или хирургической реваскуляризации. Исследования показали существенное уменьшение класса стенокардии, определенного по классификации Канадского Обще-

ства кардиологов; количества ежедневно используемого таблеток нитроглицерина; повышение толерантности к физическим нагрузкам; и уменьшение ишемии миокарда по объективным данным (таблица 4). Недостатки этих исследований состоят в том, что в них принимало участие небольшое количество пациентов, отсутствовал контроль, исключая эффект плацебо. В последнем многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании УНКП рандомизировано 139 пациентов со стенокардией и документированной ИБС для активной и гемодинамически неактивной контрпульсации. В группе активной контрпульсации показано значительное увеличение времени до развития депрессии сегмента ST при нагрузке, а также ее продолжительность. Количество приступов стенокардии также существенно снизилось в основной группе (таблица 5). Не наблюдалось серьезных осложнений, а влияние на качество жизни, сохранялось в течение 1 года. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия показала снижение или исчезновение дефектов перфузии после курса УНКП. Также УНКП могла увеличивать перфузию с исходного уровня, что доказано данными позитронно-эмиссионной томографии.

Таблица 4. Результаты первых нерандомизированных исследований УНКП

Автор	Количество пациентов	Количество сеансов лечения (час)	Снижение симптомов стенокардии (%)	Улучшение перфузии (%)
Зенг и др., 1983	200	12	97	NA
Лосон и др., 1992, 1995	18	36	100	78
Карим и др., 1995	38	36	86	78

УНКП=усиленная внешняя контрпульсация; NA=не доступны.

Таблица 5. Изменение толерантности к физической нагрузке в MUST-EECP\*

Параметры	Контрольная группа		Группа УНКП		P
	№	Средние (SE) изменения (сек)	№	Средние (SE) изменения (сек)	
Продолжительность нагрузки	58	26(12)	57	42(11)	.30
Время до развития депрессии ST сегмента	56	- 4 (12)	56	37 (11)	.01

\*MUST-EECP= Многоцентровое исследование УНКП

## Механизм действия

Точный механизм, с помощью которого УНКП уменьшает симптомы у пациентов с хронической стенокардией и другими синдромами, все еще не определен. Острый гемодинамический эффект схож с тем, что наблюдается при внутриаортальной баллонной контрпульсации, происходит уменьшение постнагрузки и увеличение диастолического давления в аорте. Кроме того, может быть увеличена преднагрузка. Последние достижения в изучении физиологии коронарного кровообращения дали возможность предположить механизмы, объясняющие благоприятное влияние УНКП. При ишемии, увеличенный коронарный кровоток и напряжение сдвига, вызванные увеличением диастолического давления, могут быть достаточны для стимулирования ангиогенеза и формирования коллатералей. In vitro, повышенное напряжение сдвига активизирует тирозиновую киназу в эндотелии. Тирозиновый рецептор вызывает фосфорилирование в группе субмембранных протеинов, что, в свою очередь, приводит к изменениям актинового цитоскелета. Эта модификация актинового цитоскелета является ключевым фактором в миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток, потенциально приводящей к формированию новых сосудов в ишемизированном миокарде.

Кроме ангиогенеза и формирования коллатералей, повышенное напряжение сдвига вызванное центральным или периферическим путем во время УНКП, может способствовать улучшению вазомоторной функции. Было продемонстрировано, что напряжение сдвига увеличивает продукцию эндотелий-расслабляющего фактора- NO. Недавно продемонстрирована down – регуляция уровня эндотелина-1 при пневматической внешней пульсации. Down – регуляция уровня эндотелина-1 может увеличить дилатацию коронарных артерий и улучшить перфузию миокарда. Также это может способствовать анти-ишемическому воздействию УНКП. Таким образом, эти факторы играют основную роль в в реакции гладкомышечных клеток артерий и дилатации сосудов. Также здесь наблюдается участие различных факторов роста, особенно, сосудистых эндотелиальных факторов роста. Эти изменения считаются важными в поддержании ангиогенеза и формировании коллатералей и могут объяснить благоприятное воздействие даже после того, как был завершен курс УНКП.

## Заключение

Последние исследования предполагают, что УНКП является новым, потенциально благоприятным дополнительным методом терапии стенокардии. Эта терапия безопасна и неинвазивна, и не имеет неблагоприятных эффектов. Она может применяться для лечения пациентов со стенокардией, рефрактерной к медикаментозной терапии, и которым не показаны процедуры реваскуляризации. Но данные, касающиеся УНКП все еще достаточно ограничены, а проспективные исследования пока недоступны. В настоящее время, разрабатываются протоколы для описания механизмов действия УНКП предоставления клинической информации по анализу состояния пациентов после завершения сеансов терапии.

## Список литературы

1. Schub C. Stable angina pectoris, 3: medical treatment. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:256-273.
2. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP, et al. ASIS Study Group. Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina: differential effects on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms. *Circulation.* 1990;82:1962-1972.
3. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet.* 1997;350:461-468.
4. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation.* 1997;96:2162-2170
5. Alien KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med.* 1999;341:1029-1036.
6. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1021-1028.
7. Whitlow PL, Knopf WD, O'Neill WW, Kaul U, Londero H, Shawl F. Six month follow-up of percutaneous transmyocardial revascularization in patients with refractory angina [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(suppl):29A.
8. Benetti F, Mariani MA, Sani G, et al. Video-assisted minimally invasive coronary operations without cardiopulmonary bypass: a multicenter study. *J Thorac Surg.* 1996;112:1478-1484.
9. Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA. Improved method for direct coronary grafting without CPB via anterolateral small thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:567-569.
10. Holubkov R, Zenali M, Akin JJ, Erb L, Courcoulas A. MIDCAB characteristics and results: the CardioThoracic Systems (CTS) registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14(suppl 1):S25-S30.
11. Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting versus coronary angioplasty for isolated type C stenosis of the left anterior descending artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:434-439.
12. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multi-center Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 116:716-730.
13. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Fetch MC, Schofield PM. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. *Circulation.* 1994;89:694-702.
14. DeJongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI. Working Group on Neurocardiology. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1592-1597.
15. Yeung AC, Hayase M, Fitzgerald P, et al. Percutaneous in-situ coronary artery bypass (PICAB): current development status and preliminary results of a novel myocardial revascularization technique [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(suppl):47A.
16. Carter AJ, Kornowski R, Lamson T, et al. Percutaneous in-situ coronary venous arterial bypass: initial results of

- retrograde myocardial perfusion in a porcine model [abstract]. *J Am Coil Cardiol.* 1999;33(suppl):49A.
17. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Sui-s.* 1999;68:830-836.
  18. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal epi.sodes. *7Aw Coil Cardiol.* 1999;33:1833-1840.
  19. Lawson WE, Hui JC, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992;70:859-862.
  20. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995;75:840-841.
  21. Zheng ZS, Li TM, Kambic H, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983;29:599-603.
  22. Karim S, Sani A, Karo-Karo S, et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment and rehabilitation of coronary patients in Indonesia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 1995;3: 26-28.
  23. Kantrowitz A, Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery.* 1953;34:678-687.
  24. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta—a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart.I.* 1962;63:669-675.
  25. Jacobey JA, Taylor WJ, Smith GT, Gorlin R, Harken DE. A new therapeutic approach to acute coronary occlusion. II: opening dormant coronary collateral channels by counterpulsation. *Am J Cardiol.* 1963;11:218-227.
  26. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. The new therapeutic approach with the enhanced external counterpulsation in patients with chronic stable angina: evaluation of myocardial flow and flow reserve by N-13 ammonia PET [abstract]. *Circulation.* 1999; 100(suppl):1-732.
  27. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994;74:349-353.
  28. Garlichs CD, Zhang H, Werner D, John A, Tragner P, Daniel WG. Reduction of serum endothelin-1 levels by pneumatic external counterpulsation [abstract]. *Can J Cardiol.* 1998; 14(suppl): 87F.
  29. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental athero-genesis. *J Vase Surg.* 1987;5:413-420.
  30. Tseng H, Peterson TE, Berk BC. Fluid shear stress stimulates mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Circ Res.* 1995;77:869-878.