

Беленков Ю. Н.¹, Лишута А. С.¹, Слепова О. А.¹,
Николаева Н. А.¹, Хабарова Н. В.¹, Дадашова Г. М.², Привалова Е. В.¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, Баку, Республика Азербайджан

ИССЛЕДОВАНИЕ EXCEL: ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Цель	Изучить долгосрочное влияние терапии усиленной наружной контрпульсацией (УНКП) на толерантность к физической нагрузке, качество жизни (КЖ), показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	В открытое рандомизированное исследование EXCEL включены 120 пациентов с верифицированной ИБС, осложненной ХСН II–III функционального класса по классификации NYHA со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Пациенты рандомизированы в 1-ю группу (n=40) – оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) и УНКП (35 ч, 2 курса в год), 2-ю группу (n=40) – ОМТ и УНКП (35 ч, 1 курс в год), 3-ю группу (контроль; n=40) – ОМТ и плацебо-контрпульсация (35 ч, 1 курс в год). Всем пациентам исходно и через 12 мес проводили тест с 6-минутной ходьбой (6МХТ), оценку клинического статуса, КЖ по данным опросников MLHFQ и SF-36, структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного русла, уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиографию.
Результаты	В 1-й и 2-й группах через 12 мес статистически значимо увеличилось расстояние, пройденное при 6МХТ (на 44,5 и 24,9% соответственно), улучшились показатели КЖ (SF-36, MLHFQ), состояния крупных сосудов (сдвиг фаз, радиальный индекс аугментации, CASP), микроциркуляторного русла (индекс окклюзии, % перфузируемых капилляров, % капиллярного восстановления), систолическая функция ЛЖ (с $40,6 \pm 7,5$ до $47,5 \pm 10,2\%$ и с $41,3 \pm 6,8$ до $43,9 \pm 10,3\%$ соответственно). Доля пациентов с увеличением расстояния, пройденного при 6МХТ >20%, через 12 мес составила 97,5, 72,5 и 7,7% соответственно. Статистически значимое снижение уровня NT-proBNP отмечено во всех группах. В 3-й группе статистически значимо чаще регистрировались случаи госпитализаций по поводу ХСН, а также риска развития комбинированной конечной точки.
Заключение	За 12-месячный период исследования влияние УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, продемонстрировало улучшение толерантности к нагрузке, КЖ, функциональных параметров сосудистого русла и сердца, а также снижение частоты возникновения неблагоприятных исходов.
Ключевые слова	Усиленная наружная контрпульсация; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; толерантность к нагрузке; сосудистые эффекты; качество жизни.
Для цитирования	Belenkov Yu.N., Lishuta A.S., Slepova O.A., Nikolaeva N.A., Khabarova N.V., Dadashova G.M. et al. The EXCEL Study: Long-term Observation of the Effectiveness of Drug and Non-drug Rehabilitation in Patients with Ischemic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(1):14–24. [Russian: Беленков Ю.Н., Лишута А.С., Слепова О.А., Николаева Н.А., Хабарова Н.В., Дадашова Г.М. и др. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. <i>Кардиология</i> . 2024;64(1):14–24].
Автор для переписки	Лишута Алексей Сергеевич. E-mail: alexeylish@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют ведущие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире, при этом лидером из них является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Оптимизация медикаментозной терапии наряду с ростом коли-

чества процедур реваскуляризации в последние десятилетия привели к существенному снижению смертности пациентов с ИБС и увеличению продолжительности их жизни. Однако ограниченная длительность функционирования стентов и шунтов, а также отсутствие доказанных преимуществ по влиянию на прогноз по сравне-

нию с консервативной стратегией неизбежно привели к росту доли лиц с рефрактерной стенокардией [2]. У отдельных пациентов проведение реваскуляризации (стентирование, шунтирование) не представляется возможным из-за наличия сопутствующих заболеваний, анатомических особенностей поражения коронарного русла или предшествующих вмешательств. Кроме того, течение ИБС у этих пациентов нередко осложняется хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что еще больше снижает их качество жизни (КЖ), функциональный резерв и затрудняет полноценное проведение реабилитационных мероприятий у пациентов данной категории.

Ограничение возможностей консервативной и инвазивной стратегий лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, требует поиска методов лечения, способных эффективно и безопасно дополнить эти две стратегии. Один из таких методов – усиленная наружная контрпульсация (УНКП), эффективность и безопасность которой продемонстрированы в ряде исследований [3–5]. Преимуществами этого метода являются неинвазивный характер, относительно небольшая стоимость и возможность применения в амбулаторных условиях. Однако существенные недостатки большинства проводимых работ – их нерандомизированный характер, небольшая выборка либо длительность наблюдения, что требует проведения полноценных рандомизированных контролируемых исследований.

Цель

Изучить долгосрочное влияние терапии УНКП на толерантность к физической нагрузке, КЖ, показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

Проспективное открытое рандомизированное исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation) выполнено на базе Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2017 г. по 2022 г. Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT05913778).

Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет; верифицированная стабильная ИБС, течение которой осложнилось ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA со сниженной (<40%) или умеренно сниженной (40–49%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) по поводу стабильной ИБС и ХСН на протяжении минимум 3 мес до включения в исследование; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В число критериев не включения входили острый коронарный синдром в период <6 нед до включения в исследование; аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство в период <6 мес до включения в исследование; тромбозы и/или флебиты в анамнезе; аневризма грудной или брюшной аорты; тяжелая патология клапанного аппарата сердца; высокая легочная гипертензия (2–3-й степени); аритмии, влияющие на синхронизацию работы устройства УНКП с электрокардиограммой (ЭКГ); декомпенсация ХСН; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >180 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление >110 мм рт.ст.); коагулопатии; выраженные хронические заболевания легких; катетеризация сердца, проведенная в течение 4 нед до исследования; лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем >15 с/международным нормализованным отношением (МНО) >3; беременность, кормление грудью; наличие острых инфекционных/воспалительных заболеваний.

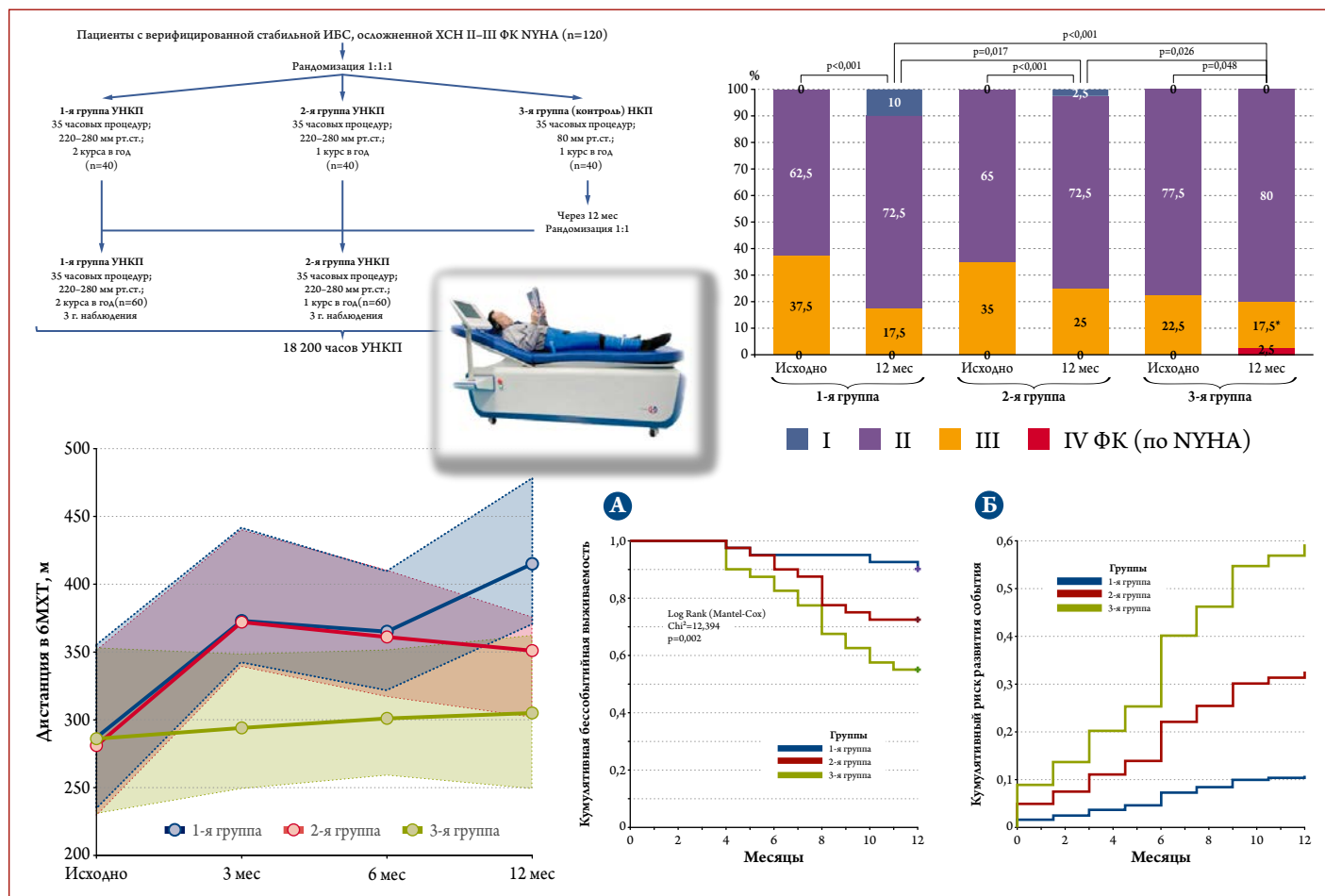
Критерии исключения: появление в процессе исследования состояний, перечисленных в числе критериев не включения, либо отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Обследованы 212 пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН. Из них в исследование были включены 120 пациентов, соответствующих критериям включения/не включения. Верификацию ИБС осуществляли на основании выполненных в анамнезе коронарографии (КГ) без стентирования коронарных артерий – КА (n=9), КГ со стентированием КА (n=98) либо шунтирования КА (n=25). ИМ перенесли 94 больных. Верификацию ХСН со сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ осуществляли на основании данных эхокардиографии – ЭхоКГ (ФВ ЛЖ <40% или 40–49% соответственно) и повышения уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP (>125 пг/дл).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Все пациенты, включенные в исследование, находились на амбулаторном наблюдении, получали ОМТ по поводу ИБС и ХСН. Все пациенты принимали блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА/валсартан/сакубитрил), бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов в подобранных дозах минимум 3 мес до включения в исследование.

Центральная иллюстрация



Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первичную рандомизацию пациентов проводили с использованием генератора случайных чисел (Statistica) в 3 группы в соотношении 1:1:1. Пациентам 1-й группы (n=40) дополнительно к ОМТ проводили УНКП (35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед; 2 курса в год каждые 6 мес; давление компрессии 220–280 мм рт. ст.) с использованием кардиотерапевтического комплекса EECR Therapy System TS3. Пациентам 2-й группы (n=40) дополнительно к ОМТ проводили УНКП (35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед; 1 курс в год; давление компрессии 220–280 мм рт. ст.). Пациентам контрольной группы (n=40) дополнительно к ОМТ проводили плацебо-контрпульсацию (35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед; 1 курс в год; давление компрессии 80 мм рт. ст.).

Через 12 мес пациенты контрольной группы были рандомизированы в соотношении 1:1 в 1-ю или 2-ю группы.

Контроль за безопасностью проведения процедур УНКП осуществляли путем наблюдения за нежелательными побочными реакциями во время процедур УНКП.

Всем пациентам исходно, через 12, 24 и 36 мес выполняли стандартные лабораторные исследования (общий

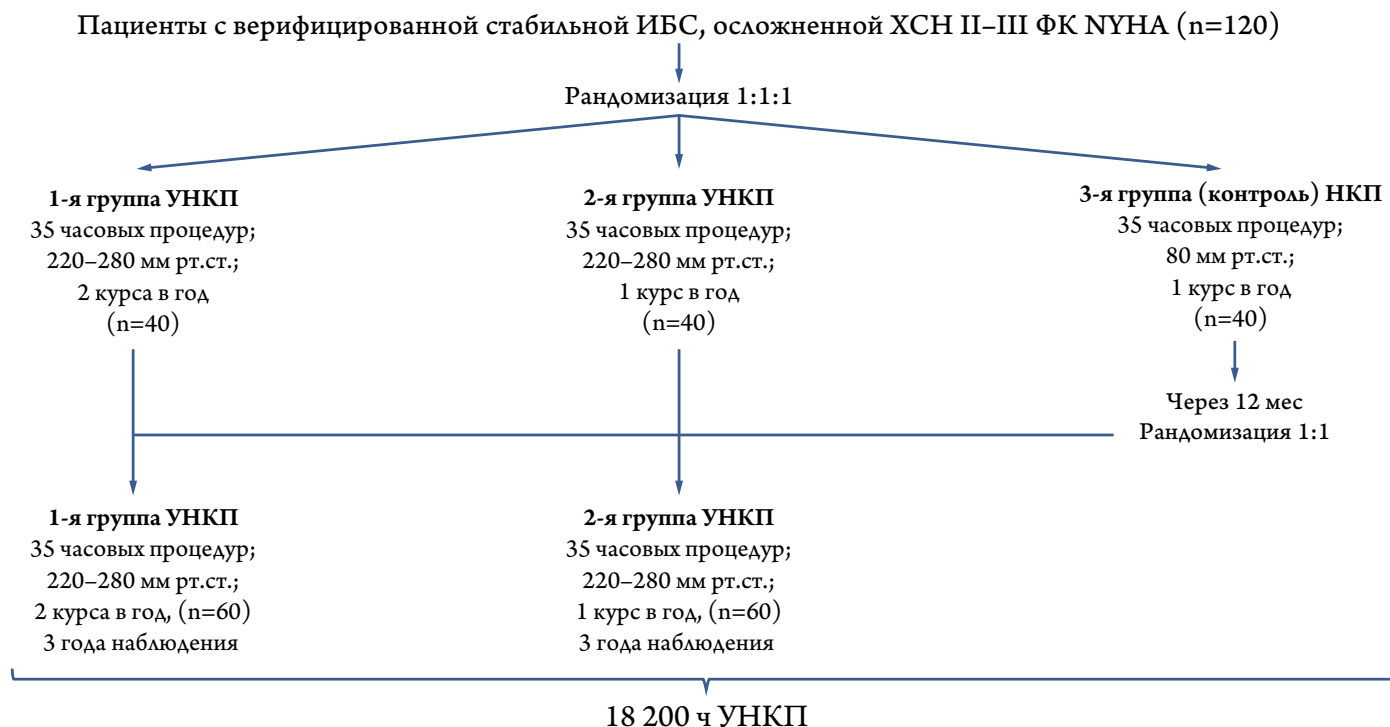
анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: креатинин, глюкоза сыворотки крови натощак, печеночные трансаминазы, креатинкиназа, гликированный гемоглобин при наличии сахарного диабета – СД), определение уровня NT-proBNP, стандартные инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей).

Кроме того, всем пациентам исходно, через 3, 6, 12, 18, 24 и 36 мес проводили оценку клинического статуса (Шкала оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева), толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой – 6МХТ), КЖ (опросники SF-36, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ), состояния сосудистого русла: фотоплетизмография (Ангиоскан-01), аппланационная тонометрия (A-pulse CASPro), компьютерная видеокапилляроскопия ногтевого ложа (Капилляроскан-1).

В данной публикации представлены результаты наблюдения пациентов в течение первых 12 мес исследования.

Первичной конечной точкой было увеличение у пациентов через 12 мес расстояния, проходимого по данным 6МХТ, по крайней мере на 20% по сравнению с исход-

Рисунок 1. Дизайн исследования



ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ФК – функциональный класс; НКП – наружная контрпульсация; УНКП – усиленная наружная контрпульсация.

ным. Вторичные конечные точки включали изменение статуса ФК по классификации NYHA, КЖ, возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов в течение 12 мес наблюдения, время до появления новых случаев фибрилляции предсердий (ФП), СД, снижения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ на уровне не менее 50% или снижение более чем на 30 мл/мин/1,73 м² от рандомизации до менее 60 мл/мин/1,73 м²), а также развития комбинированной конечной точки (ККТ): случаев неблагоприятных исходов, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев ФП, СД, снижения функции почек.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica12.0 («StatSoft Inc.», США).

При расчете размера выборки (калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>; альфа = 5%, 1-бета = 90%, non-inferiority limit = 10%) с учетом размера эффекта (динамика толерантности к нагрузке в работах с использованием УНКП; 57% в контрольной группе, 85% – в экспериментальной группе) численность каждой группы составила 32 человека.

Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Для сравнения групп применяли критерий U Манна–Уитни для количественных и качественных по-

рядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных. В целях оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применяли тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных и критерий хи-квадрат Мак-Немара для категориальных переменных. При оценке изменений количественных и качественных порядковых переменных по сравнению с исходным уровнем также определяли дельта –%, который рассчитывали по формуле:

$$\Delta\% = N1 - N0/N0 \times 100\%,$$

где N0 – значение показателя исходно, N1 – значение показателя в динамике. При проведении анализа Каплана–Майера оценивали функцию выживаемости в изучаемых группах. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика изучаемых групп

Изучаемые группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

За время наблюдения пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов у 4 (10%) пациентов 1-й группы и 3 (7,5%) пациентов 2-й группы (все мужского пола) отмечалось появление эрекции во время процедур УНКП.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Возраст, годы	64,0 [57,5; 70,3]	63,5 [56,8; 70,0]	64,1 [57,5; 69,8]	0,534
Мужчины, n (%)	32 (80,0)	31 (77,8)	34 (83,6)	0,347
Длительность течения ИБС, годы	6,6 [5,2; 10,7]	7,0 [6,0; 11,0]	7,1 [5,5; 11,2]	0,274
Длительность течения ХСН, годы	4,0 [2,6; 7,3]	4,1 [2,2; 6,9]	3,9 [2,5; 7,5]	0,450
СНнФВ, n (%)	21 (52,5)	19 (47,5)	22 (55,0)	0,304
СНпФВ, n (%)	19 (47,5)	21 (52,5)	18 (45,0)	0,280
ИМТ, кг/м ²	29,0 [27,1; 35,0]	28,7 [26,9; 35,2]	28,5 [26,2; 35,0]	0,678
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	68,2 [53,1; 80,0]	66,7 [54,0; 81,5]	67,2 [54,1; 78,0]	0,506
САД/ДАД, мм рт. ст.	124 [117; 136]/77 [73; 86]	126 [118; 136]/78 [73; 85]	126 [114; 137]/77 [72; 86]	0,612
ЧСС, уд/мин	66 [56; 74]	65 [55; 73]	66 [58; 74]	0,606
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,6; 7,6]	5,5 [5,4; 7,2]	5,7 [5,6; 7,4]	0,208
HbA1c, %	5,9 [5,4; 6,4]	5,8 [5,3; 6,5]	5,9 [5,3; 6,6]	0,267
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,0; 6,4]	5,7 [5,1; 6,6]	5,6 [5,1; 6,3]	0,378
ХС ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,3; 2,5]	1,9 [1,3; 2,4]	1,9 [1,3; 2,6]	0,409
NT-proBNP, пг/мл	240 [160; 320]	232 [156; 330]	236 [158; 332]	0,201
Курение, n (%)	6 (15,0)	6 (15,0)	8 (20,0)	0,190
Многососудистое поражение, n (%)	7 (17,5)	8 (20,0)	9 (22,5)	0,227
ИМ в анамнезе, n (%)	30 (75,0)	31 (77,5)	33 (82,5)	0,211
Стентирование КА, n (%)	32 (80,0)	32 (80,0)	33 (82,5)	0,690
КШ, n (%)	9 (22,5)	7 (17,5)	9 (22,5)	0,300
АГ, n (%)	27 (67,5)	29 (72,5)	27 (67,5)	0,443
СД 2-го типа, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	0,509
ФП, n (%)	5 (12,5)	4 (10,0)	4 (10,0)	0,398
ХБП III–V стадии, n (%)	14 (35,0)	12 (30,0)	15 (37,5)	0,267
Блокаторы РААС, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	1,000
АМКР, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	1,000
Нитраты, n (%)	21 (52,5)	21 (52,5)	20 (50,0)	0,546
Диуретики, n (%)	35 (87,5)	34 (85,0)	35 (87,5)	0,567
Гипогликемическая терапия, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	0,589
Статины, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	1,000

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; HbA1c – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; КШ – коронарное шунтирование; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Качество жизни и толерантность к физической нагрузке

За время наблюдения (12 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, хотя средний ФК ХСН изменился только в 1-й (с 2,38 до 2,08) и 2-й (с 2,35 до 2,23) группах, но не в 3-й (с 2,23 до 2,23) группе (рис. 2).

При оценке динамики толерантности к нагрузке у пациентов группы УНКП увеличение пройденного расстояния, по данным 6МХТ, отмечено во всех группах, однако статистически значимой динамика оказалась только в 1-й (на 44,5%) и 2-й (на 24,9%) группах, но не в 3-й (на 6,6%) группе (рис. 3). При этом доля пациентов с увеличением

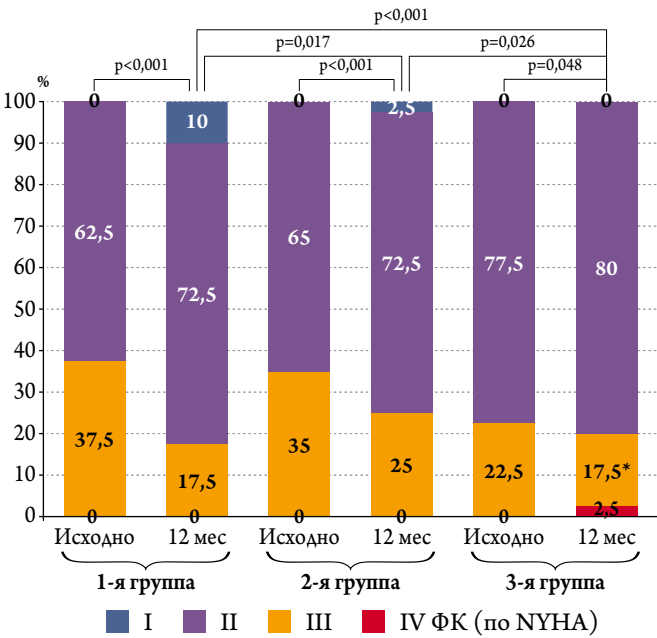
пройденного расстояния в 6МХТ >20% через 12 мес составила соответственно 97,5, 72,5 и 7,7%.

При оценке динамики КЖ у пациентов группы УНКП отмечено статистически значимое улучшение как по данным опросника MLHFQ, так физического и психологического компонентов здоровья по данным опросника SF-36 (табл. 2).

Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы

По данным фотоплетизмографии и апplanationной тонометрии, за 12 мес в 1-й группе отмечена статистически значимая положительная динамика функциональных показателей состояния крупных сосудов (сдвиг фаз, централь-

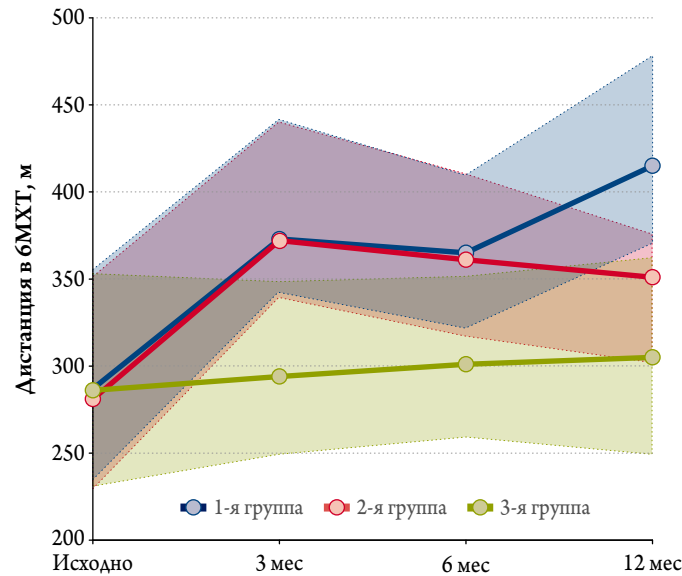
Рисунок 2. Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения



ФК – функциональный класс. * – для 1 умершего пациента представлены последние имеющиеся данные.

ное систолическое давление в аорте), а также радиального индекса аугментации, отражающего характеристики жесткости аорты (табл.3). Кроме того, в 1-й группе отмечено статистически значимое улучшение функционального показателя микроциркуляторного русла – индекса окклюзии. Динамика структурных показателей крупных сосудов (индекс жесткости) и микроциркуляторного русла (индекс отражения) оказалась статистически незначимой. Кроме того, в 1-й и 2-й группах через 12 мес отмечено статистически

Рисунок 3. Динамика проходимой дистанции по данным 6МХТ



Группы	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес	p
1-я группа	287 [235; 354]	373 [242; 441]	365 [321; 409]	415 [371; 478]	0,007
2-я группа	281 [230; 351]	372 [339; 440]	361 [317; 410]	351 [302; 375]	0,014
3-я группа	286 [231; 352]	294 [249; 348]	301 [259; 351]	305 [250; 362]	0,058
p	0,239	0,012	0,034	0,009	–

6МХТ – тест с 6-минутной ходьбой. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль].

значимое увеличение сократительной функции ЛЖ, более выраженное в 1-й группе. Во всех группах выявлено статистически значимое снижение уровня NT-proBNP, при этом

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=39)	p
Оценка по SF-36 РН, баллы				
исходно	44,5 [40,5; 51,2]	45,1 [41,2; 53,4]	46,1 [41,5; 54,0]	0,234
через 12 мес	50,5 [46,1; 53,1]	49,1 [44,5; 55,0]	47,4 [43,0; 53,1]	0,064
динамика показателя, Δ	6,0 [0,4; 10,6]	3,8 [0,2; 6,1]	1,7 [0,2; 5,2]	0,043
P _{исх – 12 мес}	0,004	0,048	0,079	–
Оценка по SF-36 МН, баллы				
исходно	48,0 [45,8; 54,7]	49,1 [45,4; 55,4]	48,5 [44,4; 55,6]	0,671
через 12 мес	54,4 [49,9; 60,8]	52,3 [43,5; 53,1]	52,0 [42,4; 53,4]	0,610
динамика показателя, Δ	4,5 [2,1; 7,1]	2,4 [1,0; 5,4]	1,7 [–0,3; 5,0]	0,038
P _{исх – 12 мес}	0,005	0,051	0,067	–
Оценка по MLHFQ, баллы				
исходно	63,1±16,2	62,5±15,7	62,0±15,8	0,208
через 12 мес	31,6±7,8	47,5±13,8	53,0±14,0	0,012
динамика показателя, Δ	28,0±5,7	14,8±5,5	8,6±6,3	<0,001
P _{исх – 12 мес}	0,002	0,048	0,061	–

РН – физический компонент, МН – психологический компонент здоровья, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или среднего и стандартного отклонения – М±SD.

Таблица 3. Динамика показателей состояния сердечно-сосудистой системы

Показатель		1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=39)	p
SI, м/с	исходно	8,0±1,6	8,3±1,5	8,2±1,5	0,383
	через 12 мес	8,6±1,5	8,5±1,4	8,4±1,5	0,302
	P _{исх – 12 мес}	0,069	0,332	0,298	–
RI, %	исходно	38,9±10,9	36,9±11,4	38,0±10,5	0,341
	через 12 мес	36,5±13,1	34,4±12,5	37,1±11,0	0,054
	P _{исх – 12 мес}	0,053	0,068	0,101	–
PS, м/с	исходно	5,6±1,4	5,8±1,5	5,6±1,5	0,595
	через 12 мес	7,2±1,3	6,1±1,6	5,8±1,5	0,806
	P _{исх – 12 мес}	0,015	0,067	0,112	–
IO	исходно	1,50±0,30	1,51±0,34	1,51±0,33	0,540
	через 12 мес	1,65±0,30	1,52±0,32	1,52±0,34	0,043
	P _{исх – 12 мес}	0,002	0,333	0,346	–
rAI, %	исходно	97,3±25,2	96,6±24,7	97,2±23,4	0,870
	через 12 мес	90,3±21,6	94,7±24,0	95,3±22,8	0,148
	P _{исх – 12 мес}	0,012	0,067	0,078	–
CASP, мм рт. ст.	исходно	129,0±13,5	127,5±11,1	128,2±13,0	0,595
	через 12 мес	123,4±12,8	126,0±11,0	127,0±12,0	0,023
	P _{исх – 12 мес}	0,010	0,056	0,061	–
ПКС покой, кап/пз	исходно	44,0±12,2	45,1±11,9	45,0±12,0	0,458
	через 12 мес	45,1±10,8	45,3±11,0	45,2±10,7	0,544
	P _{исх – 12 мес}	0,097	0,109	0,121	--
ППК, %	исходно	88,9±5,8	87,5±6,2	87,3±6,0	0,666
	через 12 мес	92,3±6,3	90,0±5,9	88,0±6,1	0,041
	P _{исх – 12 мес}	0,012	0,023	0,065	–
ПКВ, %	исходно	8,0±3,5	8,7±3,6	8,3±3,6	0,618
	через 12 мес	15,6±6,8	11,1±4,5	8,4±4,1	0,035
	P _{исх – 12 мес}	<0,001	0,013	0,211	–
ФВ ЛЖ, %	исходно	40,6±7,5	41,3±6,8	42,0±7,0	0,560
	через 12 мес	47,5±10,2	43,9±10,3	43,2±8,9	0,022
	P _{исх – 12 мес}	0,012	0,041	0,069	–
NT-proBNP, пг/мл	исходно	240 [160; 320]	232 [156; 330]	236 [158; 332]	0,201
	через 12 мес	121 [96; 155]	154 [110; 196]	169 [122; 201]	0,023
	P _{исх – 12 мес}	<0,001	0,012	0,027	–

SI – stiffness index (индекс жесткости); RI – reflexion index (индекс отражения); PS – phase shift (сдвиг фаз); IO – occlusion index (индекс окклюзии); rAI – radial augmentation index (радиальный индекс аугментации); CASP – central aortic systolic pressure (центральное систолическое давление в аорте); ПКС – плотность капиллярной сети; ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль] или среднего и стандартного отклонения – M±SD.

в 1-й группе динамика снижения оказалась статистически значимо большей, чем во 2-й и 3-й группах.

Первичные и вторичные конечные точки

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния, по данным 6МХТ >20%, через 12 мес (первичная конечная точка) в 1, 2 и 3-й группах составила 97,5, 72,5 и 7,7% соответственно.

Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах представлена в табл. 4.

В 3-й группе статистически значимо чаще регистрировались случаи госпитализаций по поводу ХСН, а также развития ККТ (табл. 4). При применении лог-ранкового теста показано, что кумулятивная выживаемость в 1-й

и 2-й группах была значимо выше таковой в 3-й группе, и, соответственно, кумулятивный риск развития событий в последней группе был максимальным (рис. 4).

Обсуждение

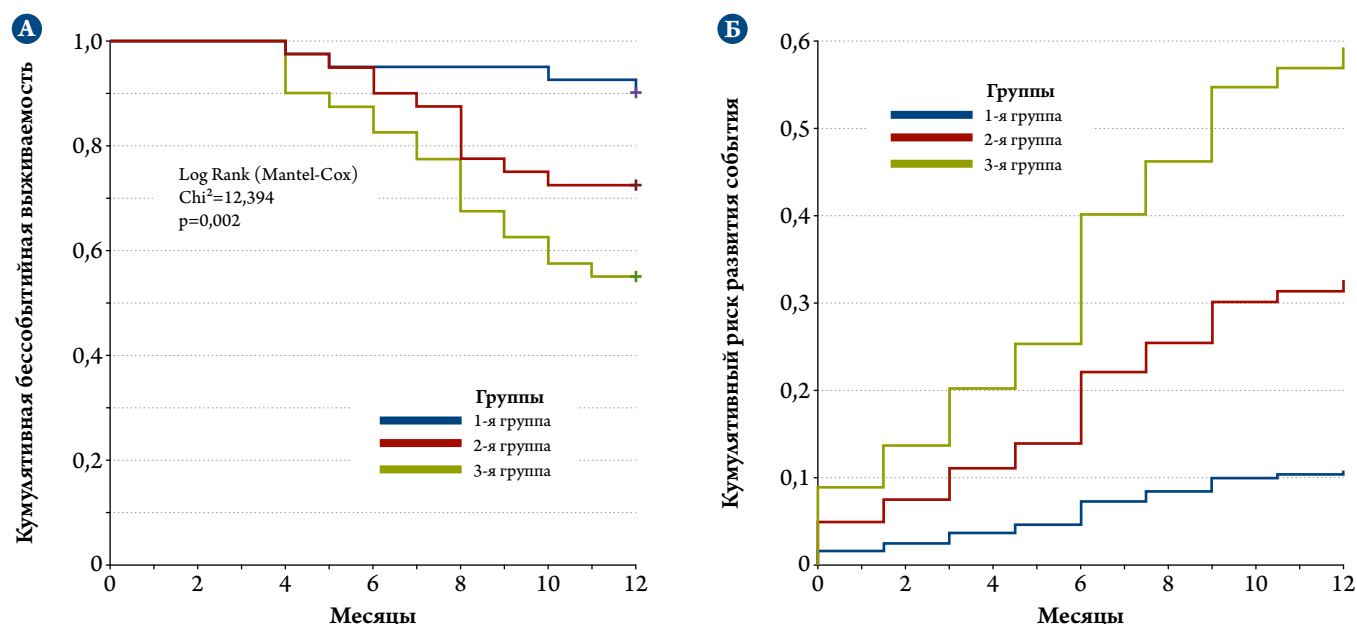
Исследование EXCEL – одно из первых рандомизированных исследований УНКП в отечественной практике. В результате отбора пациентов из 212 критериям включения/невключения соответствовали 120 пациентов, которые были включены в исследование и данные которых вошли в окончательный анализ. В общей сложности всем пациентам в течение первых 12 мес исследования проведено 5600 ч процедур наружной контрпульсации (в том числе в плацебо-режиме в 3-й группе).

Таблица 4. Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
ИМ, n (%)	1 (2,5)	2 (5,0)	2 (5,5)	0,811
ЧКВ/КШ, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	3 (7,5)	0,545
Смерть, n (%)	0	0	1 (2,5)	–
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	1 (2,5)	2 (5,0)	7 (17,5)	0,033
Новые случаи ФП, n (%)	0	2 (5,0)	2 (5,0)	–
Новые случаи СД, n (%)	0	1 (2,5)	2 (2,5)	–
Новые случаи снижения функции почек, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
ККТ, n (%)	4 (10,0)	11 (27,5)	18 (45)	0,002

ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ККТ – комбинированная конечная точка.

Рисунок 4. Анализ выживаемости (А) и кумулятивного риска (Б) в изучаемых группах



Переносимость процедур УНКП была удовлетворительной. Из зарегистрированных побочных эффектов у 4 (10%) пациентов 1-й группы и 3 (7,5%) пациентов 2-й группы (все мужского пола) отмечалось появление эрекции во время процедур УНКП. Следует отметить, что самим пациентам этот «побочный эффект» мешал во время процедур только эстетически. По данным E. Wu и соавт. [6], наиболее частыми побочными эффектами при проведении процедур УНКП были болезненность в месте наложения манжет, повреждение кожи, парестезии в ногах. По нашему опыту, тщательный отбор пациентов для УНКП с исключением противопоказаний, правильное наложение манжет и выбор режима компрессии позволяют существенно снизить число или избежать возникновения побочных эффектов.

О связи эректильной дисфункции и ИБС, а также о способности УНКП улучшать эректильную функцию у мужчин сообщалось и ранее [7, 8]. G. Jackson и соавт. [9] указывают, что ИБС в среднем развивается через 2–3 года после появления эректильной дисфункции,

а начало лечения УНКП улучшало течение как ИБС, так и эректильной дисфункции.

Положительное влияние УНКП на клинический статус больных и КЖ было неоднократно подтверждено в проведенных ранее исследованиях [3, 4, 10, 11]. В нашем исследовании влияние УНКП на КЖ изучалось с помощью опросников SF-36 и MLHFQ. Статистически значимое позитивное влияние как на физический, так и психический компонент КЖ в группах УНКП отмечалось во все изучаемые периоды, причем в группе с 2 курсами в год оно было более выражено. Само посещение процедур пациентами на протяжении 7 нед, возможно, организует поведение пациента, повышает его приверженность лечению, физическую и социальную активность. Следует отметить, что в период 3–6 мес статистически значимая положительная динамика ряда показателей SF-36 отмечалась и в группе плацебо. Подробнее этот вопрос будет изучаться в дальнейших публикациях.

При оценке толерантности к физической нагрузке увеличение пройденного расстояния по данным 6МХТ

через 12 мес статистически значимым оказалось только в группах с 2 (на 44,5%) или 1 (на 24,5%) курсом УНКП в год. Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния на 20%, по данным 6МХТ через 12 мес (первичная конечная точка), составила в исследуемых группах 97,5, 72,5 и 7,7% соответственно.

По данным метаанализа Z. F. Zhou и соавт. [12], лечение УНКП вызывало статистически значимое увеличение пройденного расстояния по данным 6МХТ (+84,79 м; 95% доверительный интервал – ДИ 47,64–121,95; $p < 0,001$) и ФВ ЛЖ (стандартизированные средние различия 0,64; 95% ДИ 0,29–1,00; $p = 0,0004$), а также снижение уровня NT-proBNP (стандартизированные средние различия –0,61; 95% ДИ –1,20 – –0,01; $p = 0,04$). Однако по сравнению с контролем УНКП не приводила к статистически значимому снижению показателей по опроснику MLHFQ (средневзвешенные различия –9,28; 95% ДИ –19,30–0,75; $p = 0,07$) [12].

При изучении влияния УНКП на динамику структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в течение 12 мес отмечены положительные изменения преимущественно функционального состояния как сердца (ФВ ЛЖ), так и крупных сосудов (PS, CASP, rAI) и микроциркуляторного русла (RI, ППК, ПКВ). В ранее проведенных работах также продемонстрировано положительное влияние УНКП на состояние крупных сосудов и микроциркуляторного русла (бета-индекс жесткости и сопротивления) бассейна сонной артерии [13], а также функцию эндотелия (улучшение поток-зависимой вазодилатации) [14]. Следует отметить, что сосудистые эффекты УНКП сохраняются не более 3–6 мес после курса УНКП, что показано нами ранее [15]. Поэтому пациенты с ИБС, в том числе осложненной ХСН, должны получать лечение УНКП либо 2 курса в год, либо в другом интермиттирующем режиме (через день, 2 раза в неделю и т. п.) более длительно.

За 12-месячный период отмечены улучшение сократительной функции ЛЖ и снижение концентрации NT-proBNP во всех группах, однако статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ отмечено только в группах УНКП. Положительную динамику этих показателей в группе с плацебо-контрпульсацией можно объяснить адекватной медикаментозной терапией и хорошей приверженностью пациентов лечению. Увеличение сократительной функции миокарда на фоне лечения УНКП также продемонстрировано в многочисленных исследованиях и метаанализе [4, 11]. L. Xu и соавт. [11] показали, что стандартный курс УНКП приводит не только к улучшению систолической функции миокарда, но и к снижению частоты повторных госпитализаций и обращений за неотложной помощью в течение 6 мес после курса. В нашей работе также отмечено статистически значимое снижение

частоты госпитализаций по поводу ХСН в группах УНКП за 12-месячный период наблюдения.

По данным A. Sahlén и соавт. [16], лечение УНКП приводит к повышению толерантности к нагрузке и снижению уровня NT-proBNP, причем выраженность эффекта была тем больше, чем более выраженными были функциональные нарушения и выше уровень NT-proBNP.

Изучение динамики вторичных конечных точек показало статистически значимое уменьшение частоты развития ККТ (комбинация случаев неблагоприятных исходов, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев ФП, СД, снижения функции почек) и риска их развития в группе пациентов, которым проводилось 2 курса УНКП в год ($p = 0,002$).

Согласно «Консенсусу экспертов о клиническом применении УНКП у пожилых лиц» [17], в настоящее время в проводимых исследованиях наметился переход от изучения только гемодинамических эффектов УНКП к оценке сосудистых и тканевых эффектов. При этом уникальность гемодинамических эффектов УНКП (увеличение диастолического давления в аорте на 26–157%, сердечного выброса в среднем на 25%, внутрикоронарного диастолического давления на 16%, объемной скорости коронарного кровотока в среднем на 109%) позволяет успешно использовать этот метод при ИБС и ХСН у полиморбидных пожилых пациентов [17].

В большинстве исследований УНКП у пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН, эффекты оценивались через 0–12 мес по окончании стандартного однократного курса (35 ч в год) [10, 18–20]. По нашему опыту, у пациентов данной категории эффекты УНКП, как правило, сохраняются не более 6 мес. Поэтому одной из задач нашей работы было продемонстрировать лимитированные по времени эффекты УНКП. Вариабельность несосудистых эффектов (толерантность к нагрузке, КЖ) оказалась существенно выше сосудистых как по их выраженности, так и по длительности. Причиной этого может быть разнообразие функциональных фенотипов пациентов (соотношение функционального резерва коронарного русла и мышечной системы). Описание результатов дальнейшего наблюдения пациентов в рамках данного исследования запланировано в следующих публикациях.

Ограничения исследования

Несмотря на достаточную мощность исследования, все же в подобных исследованиях хотелось бы иметь более крупные выборки из нескольких центров, однако это не всегда возможно из-за технических и организационных трудностей. Даже в крупном многоцентровом исследовании MUST-ЕЕСР в 7 центрах было набрано только 139 пациентов [4].

Достаточно большая длительность исследования (около 7 лет) затрудняет оценку ОМТ по поводу ХСН в связи с ее изменением с течением времени и принятием новых клинических рекомендаций.

Оценка сосудистых эффектов и толерантности к физической нагрузке проводилась с помощью доступных нам методов (фотоплетизмография, капилляроскопия, аппланационная тонометрия, БМХТ), а не «золотых стандартов» (поток-зависимая вазодилатация, кардиопульмональный нагрузочный тест), что также необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Заключение

В рандомизированном исследовании EXCEL продемонстрировано положительное влияние усиленной наружной контрпульсации у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, функциональные параметры сосудистого русла и сердца, которое зависело

от времени экспозиции процедур усиленной наружной контрпульсации. Включение усиленной наружной контрпульсации в комплексную программу кардиореабилитации пациентов данной категории может способствовать повышению ее эффективности даже у пациентов с низким функциональным резервом, а также приверженности пациентов лечебным и реабилитационным мероприятиям. В настоящее время продолжается изучение возможностей усиленной наружной контрпульсации, однако многие механизмы и эффекты этой терапии остаются неисследованными, что требует дальнейшего изучения.

Финансирование.

Исследование выполнено при поддержке Сеченовского Университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123
2. Niimi N, Sawano M, Ikemura N, Nagai T, Nakano S, Shoji S et al. Applicability and Eligibility of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) for Patients who Underwent Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2889. DOI: 10.3390/jcm9092889
3. Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020;35(4):375–85. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000638
4. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):1833–40. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00140-0
5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
6. Wu E, Mårtensson J, Desta L, Broström A. Adverse events and their management during enhanced external counterpulsation treatment in patients with refractory angina pectoris: observations from a routine clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2022;21(2):152–60. DOI: 10.1093/eurjcn/zvab040
7. Froschermaier SE, Werner D, Leike S, Schneider M, Waltenberger J, Daniel WG et al. Enhanced External Counterpulsation as a New Treatment Modality for Patients with Erectile Dysfunction. *Urologia Internationalis*. 1998;61(3):168–71. DOI: 10.1159/000030315
8. Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, Soran O, McCullough PA, Kelsey SF et al. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina patients with erectile dysfunction: EECP on erectile dysfunction. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(5):757–62. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01328.x
9. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus: Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction. *International Journal of Clinical Practice*. 2010;64(7):848–57. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02410.x
10. Jan R, Khan A, Zahid S, Sami A, Owais SM, Khan F et al. The Effect of Enhanced External Counterpulsation (EECP) on Quality of life in Patient with Coronary Artery Disease not Amenable to PCI or CABG. *Cureus*. 2020;12(5):e7987. DOI: 10.7759/cureus.7987
11. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Current Cardiology Reports*. 2023;25(10):1291–8. DOI: 10.1007/s11886-023-01943-1
12. Zhou Z-F, Wang D, Li X-M, Zhang C-L, Wu C-Y. Effects of enhanced external counterpulsation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: A meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(27):e26536. DOI: 10.1097/MD.00000000000026536
13. Levenson J, Simon A, Megnien JL, Chironi G, Gariepy J, Pernollet MG et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Carotid Circulation in Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 2007;108(2):104–10. DOI: 10.1159/000095949
14. Yin Q, Jiang H, Zhang Z, Zhang L, Wu Z, Huang L et al. Influence of enhanced external counterpulsation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2023;57(1):2273223. DOI: 10.1080/14017431.2023.2273223
15. Karaganov K.S., Slepova O.A., Lishuta A.S., Solomakhina N.I., Belenkov Yu.N. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):557–63. [Russian: Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. Средне-

- срочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):557-63]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-03
16. Sahlén A, Wu E, Rück A, Hagerman I, Förstedt G, Sylvén C et al. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and response to enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(1):45–51. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000057
17. Lin S, Xiao-ming W, Gui-fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Medicine*. 2020;3(1):19–27. DOI: 10.1002/agm2.12097
18. Xu L, Chen X, Cui M, Ren C, Yu H, Gao W et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLOS ONE*. 2020;15(3):e0230144. DOI: 10.1371/journal.pone.0230144
19. Kulchitskaya D.B., Shovkun T.V., Yarnykh E.V., Konchugova T.V., Knyazeva T.A., Gushchina N.V. et al. Impact of external counterpulsation on microcirculation in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure after surgical and endovascular myocardial revascularization. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2019;96(5):5–10. [Russian: Кульчицкая Д.Б., Шовкун Т.В., Ярных Е.В., Кончугова Т.В., Князева Т.А., Гущина Н.В. и др. Влияние наружной контрпульсации на состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, после хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Вопросы Курортологии, Физиотерапии и Лечебной Физической Культуры. 2019;96(5):5-10]. DOI: 10.17116/kurort2019960515
20. Hoong CWS, Tan MLS, Kao SL, Khoo EYH. Effects of external counter-pulsation on endothelial function assessed by peripheral artery tonometry, levels of glycaemia and metabolic markers in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):2139–45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.003