

## Ударно-волновая терапия — новое направление в лечении ишемической болезни сердца

А.Б. ХАДЗЕГОВА, Е.Л. ШКОЛЬНИК, М.В. КОПЕЛЕВА, Е.Н. ЮШУК, Е.В. ЛЕБЕДЕВ, Ю.А. ВАСЮК

Московский государственный медико-стоматологический университет, 103473 Москва, ул. Деlegatesкая, 20

### Blast (Shock) — Wave Therapy — Novel Direction in the Treatment of Ischemic Heart Disease

A.B. KHADZEGOVA, E.L. SHKOLNIK, M.V. KOPELEVA, E.N. YUSHCHYK, E.V. LEBEDEV, YU.A. VASYUK

Moscow State Medical Dental University, ul. Delegateskaya 20, 103473 Moscow, Russia

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения. Наиболее распространенным проявлением ИБС служит стабильная стенокардия, которая выявляется у 10–20% мужчин и 10–15% женщин старше 65 лет. По данным Фремингемского исследования, при стенокардии сердечно-сосудистая смертность за 2 года составила 5,5% у мужчин и 3,8% у женщин [1].

Лечение больных стабильной стенокардией, прежде всего, направлено на предотвращение острого инфаркта миокарда (ОИМ) и улучшение качества жизни за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и потребности в приеме нитратов. Однако, несмотря на значительный арсенал медикаментозных средств, лишь у незначительного числа пациентов удается добиться стойкого терапевтического эффекта [2]. Согласно данным российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ, частота приступов стенокардии и приема таблеток нитроглицерина составила более 11 в неделю [3]. При этом хорошо известно, что выживаемость больных стенокардией напрямую зависит от количества эпизодов ишемии [4].

Хирургическое лечение ИБС, являющееся методом выбора, не в состоянии полностью решить проблему качества жизни больных стенокардией. Уже через год после хирургического лечения у значительного числа больных отмечаются симптомы стенокардии [5].

В последние годы в кардиологии появилось новое направление в лечении ИБС — терапевтический ангиогенез. В него входят, как различные варианты введения стволовых клеток, так и трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) миокарда. К новым технологиям, позволяющим неинвазивно воздействовать на ангиогенез в зоне ишемии, относятся и ударно-волновая терапия сердца.

#### Механизм действия ударно-волновой терапии сердца

Метод ударно-волновой терапии в течение десятилетий применяется в урологии и ортопедии. Принцип ударно-волновой терапии основан на механическом воздействии в фокусной зоне посредством передачи энергии акустической волны. При этом необходимо учитывать, что при ударно-волновой терапии сердца используется энергия акустической волны в 10 раз меньше, чем в урологической практике, что обеспечивает безопасность метода. Механическое воздействие

на клетки эндотелия акустической волной вызывает “эффект сдвига”, играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [6]. Сила сдвига характеризуется направлением, параллельным току жидкости в сосуде, при этом величина силы сдвига прямо пропорциональна скорости и обратно пропорциональна кубу радиуса сосуда. Таким образом, даже незначительные изменения диаметра сосуда значительно влияют на силу сдвига. В условиях действия постоянной силы сдвига увеличивается количество матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей NO-синтазу [7]. Обнаружено также, что улучшение кровотока в капиллярах, ведущее к увеличению силы сдвига, влечет за собой выброс эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [8]. В эксперименте выброс VEGF приводил к достоверному увеличению числа новых капилляров.

Способность ударной волны приводить к увеличению продукции ангиогенных факторов (VEGF, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-8) клетками человека показана в исследованиях P. Reher и соавт. [9, 10]. В работе S.R. Young и соавт. [11] было показано, что воздействие ударной волной плотностью энергии 0,1 Вт/см<sup>2</sup> стимулирует формирование новых сосудов у крыс. Более того, A. Aicher и соавт. [12] установили, что выброс под влиянием ударно-волновой терапии ангиогенных факторов и хемоаттрактантов в зоне ишемии привлекает циркулирующие стволовые клетки, таким образом повышая эффективность терапии.

В исследовании S. Mariotto и соавт. [13] было отмечено, что низко-интенсивная ударно-волновая терапия приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) за счет активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Молекулярные исследования позволили установить, что активация eNOS с последующим увеличением синтеза NO и противовоспалительным действием в виде деактивации транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ) связана с тирозинзависимым дефосфорилированием eNOS. Подобный механизм действия ударно-волновой терапии был подтвержден еще в одном экспериментальном исследовании [14].

Представляется интересной возможность под влиянием ударно-волновой терапии неферментативного синтеза NO из пероксида водорода и L-аргинина [15]. Однако клиническое значение этого механизма образования NO пока не изучено.

C.J. Wang и соавт. [16–18] в серии исследований не только выявили выброс биологически активных

© Коллектив авторов, 2007

© Кардиология, 2007

Kardiologia 2007; 11:&—&

веществ под влиянием эффекта сдвига, но и доказали возможность неангиогенеза с последующим улучшением кровоснабжения как результат ударно-волновой терапии. При этом рост новых сосудов был отмечен уже через 4 нед терапии и сохранялся в течение 12 нед.

Японскими учеными была продемонстрирована эффективность ударно-волновой терапии *in vivo* на экспериментальной модели гибернации у свиней [19]. Для создания гибернации в течение 4 нед постепенно сужали просвет левой огибающей артерии, тем самым, создавая условия хронической ишемии без развития ОИМ. Через 4 нед после ударно-волновой терапии в основной группе отмечалось улучшение регионарного кровотока с  $1,0 \pm 0,2$  до  $1,4 \pm 0,3$  мл/(мин×г) и восстановление сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса увеличилась с  $51 \pm 2$  до  $62 \pm 2\%$ ;  $p < 0,01$ , тогда как в контрольной группе достоверная динамика аналогичных показателей отсутствовала. При этом авторы отметили, что ударно-волновая терапия не сопровождалась аритмогенным действием или подъемом уровня тропонина. Этими учеными, также в эксперименте, была продемонстрирована эффективность ударно-волновой терапии в профилактике ремоделирования ЛЖ после ОИМ [20]. Ударно-волновая терапия проводилась на 3-й день после ОИМ и сопровождалась по сравнению с контрольной группой более высокими показателями фракции выброса ЛЖ (соответственно  $42 \pm 1$  и  $32 \pm 1\%$ ;  $p < 0,001$ ). Более того, в группе ударно-волновой терапии отмечались статистически значимо большие регионарный кровоток ( $1,7 \pm 0,2$  и  $1,0 \pm 0,1$  мл/(мин×г);  $p < 0,01$ ) и число капилляров в краевой зоне ( $1348 \pm 15$  и  $938 \pm 34$ ;  $p < 0,0001$ ).

#### Результаты клинических исследований

В 1999 г. в журнале *Circulation* были опубликованы первые результаты применения ударно-волновой терапии в лечении пациентов с рефрактерной стенокардией [21]. Согласно представленным данным, ударно-волновая терапия не сопровождалась изменениями гемодинамических показателей, аритмогенным эффектом по данным холтеровского мониторирования и повышением уровня кардиоспецифичных ферментов. У 9 пациентов через 6 мес после низкоинтенсивной ударно-волновой терапии энергией плотностью от 0,02 до 0,04 мДж/мм<sup>2</sup> отмечено достоверное снижение среднего функционального класса (ФК) стенокардии (с  $3,3 \pm 0,5$  до  $1,9 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ) с практически двукратным ростом физической работоспособности по результатам нагрузочного теста (с  $58 \pm 18$  до  $111 \pm 18$  Вт;  $p < 0,01$ ) и улучшением качества жизни по данным Сиэттлского опросника (SAQ). Улучшение клинических и функциональных показателей объяснялось достоверным улучшением перфузии миокарда и уменьшением количества ишемизированных сегментов (с  $6,3 \pm 0,4$  до  $3,9 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). Через 5 лет этой же группой авторов на Конгрессе европейского общества кардиологов были представлены результаты пятилетнего наблюдения больных со стенокардией, возникшей после хирургического лечения ИБС на фоне оптимальной антиангинальной терапии [22]. Протокол лечения состоял из 9 сеансов. На первой неделе проводились 3 сеанса через день, затем аналогичным

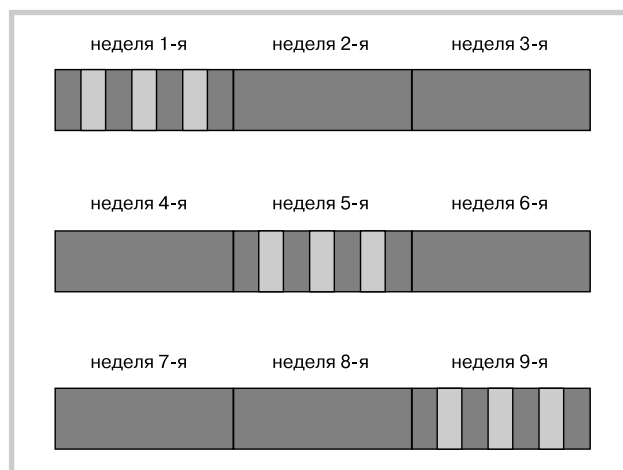


Рис. 1. Протокол проведения ударно-волновой терапии.

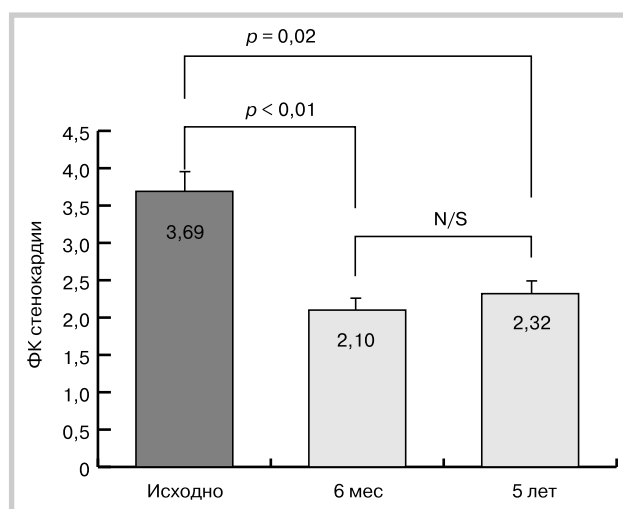


Рис. 2. Динамика среднего функционального класса (ФК) стенокардии на фоне ударно-волновой терапии.

образом проводились по 3 сеанса на 5-й и 9-й неделях (рис. 1).

Воздействие ударной волны осуществлялось на 3 зоны с обратимой ишемией миокарда по 200 импульсов плотностью энергии 0,05 и 0,1 мДж/мм<sup>2</sup>. Как и в первом исследовании, ударно-волновая терапия была абсолютно безопасной и не сопровождалась побочными эффектами. На фоне лечения отмечено стойкое уменьшение среднего ФК стенокардии, сохранявшееся в течение 5 лет после ударно-волновой терапии (рис. 2).

Особенно показательно снижение количества принимаемых таблеток нитроглицерина с 13,5 до 2,7 в неделю ( $p < 0,001$ ). Улучшение клинического состояния больных также сопровождалось благоприятным сдвигом функциональных показателей ЛЖ. Так, ударно-волновая терапия привела к достоверному улучшению сократимости миокарда ЛЖ как в покое, так и на высоте фармакологической нагрузки при нагрузочной эхокардиографии с добутамином (рис. 3).

При учете данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) улучшение перфузии миокарда отмечено у 60% пациентов (рис. 4).

При этом значительное улучшение перфузии отмечено в 38% сегментов, которые подверглись воздей-

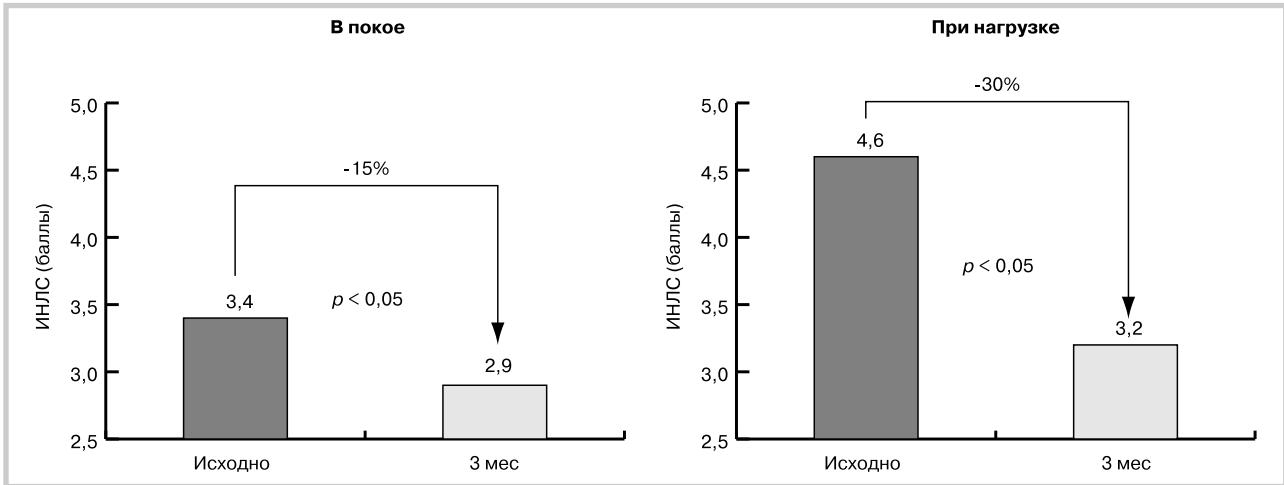


Рис. 3. Динамика индекса нарушений локальной сократимости (ИНЛС) при нагрузочной эхокардиографии с дилтиаземом.

ствию ударной волны; 5-летняя смертность составила 8,6% (2 случая). Один пациент умер во время повторного аортокоронарного шунтирования, второй — через 10 мес после окончания ударно-волновой терапии вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

На Всемирном конгрессе по кардиологии в 2006 г. группой швейцарских ученых были опубликованы предварительные результаты первого плацебо-контролируемого исследования ударно-волновой терапии у больных стабильной стенокардией [23]. В исследование включались пациенты с признаками обратимой ишемии по данным ОФЭКТ. 8 пациентам под эхокардиографическим контролем в течение 3 мес были проведены 9 сеансов ударно-волновой терапии по ранее описанному протоколу. Воздействие осуществлялось по 50 импульсов на зону плотностью энергии 0,09 мДж/мм<sup>2</sup>. Группу плацебо составили 7 пациентов. На фоне клинического улучшения повышение толерантности к физической нагрузке было более выражено в группе активной терапии (с  $98 \pm 27$  до  $115 \pm 15$  Вт;  $p=0,068$ ), чем плацебо (с  $88 \pm 21$  до  $92 \pm 30$  Вт;  $p=0,893$ ), что сопровождалось улучшением качества жизни больных по физической составляющей опросника SF-36.

В 2006 г. также были опубликованы результаты пилотного исследования ударно-волновой терапии в Японии [24]. Воздействие проводилось 3 раза в неделю плотностью энергии 0,09 мДж/мм<sup>2</sup> по 200

импульсов на зону. При необходимости сеансы повторялись до 3 раз через 1, 3 или 6 мес. После окончания ударно-волновой терапии в течение последующих 12 мес у больных отмечались снижение ФК стенокардии (с  $2,7 \pm 0,2$  до  $1,8 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) и количества принимаемых в неделю таблеток нитроглицерина (с  $5,4 \pm 2,5$  до  $0,3 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Положительная динамика клинического течения заболевания по данным нагрузочной ОФЭКТ с галлием была связана с улучшением регионарного кровотока. Так, на фоне нагрузки дипиридамолом отмечалось уменьшение индекса глубины на  $25,2 \pm 7,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и индекса распространенности на  $23,3 \pm 9,0\%$  ( $p=0,1$ ). При этом улучшение перфузии происходило только в зонах, где проводилось воздействие ударной волной. В настоящее время этими же специалистами проводится более крупное плацебо-контролируемое исследование, результаты которого, несомненно, будут представлять большой интерес.

В Международном кардиологическом журнале опубликованы начальные результаты клинического использования ударно-волновой терапии в клинической практике университета города Любек (Германия) [25]. У 10 пациентов со стенокардией напряжения III–IV ФК и признаками обратимой ишемии миокарда по данным нагрузочной ОФЭКТ были проведены 9 сеансов ударно-волновой терапии в течение 3 мес.

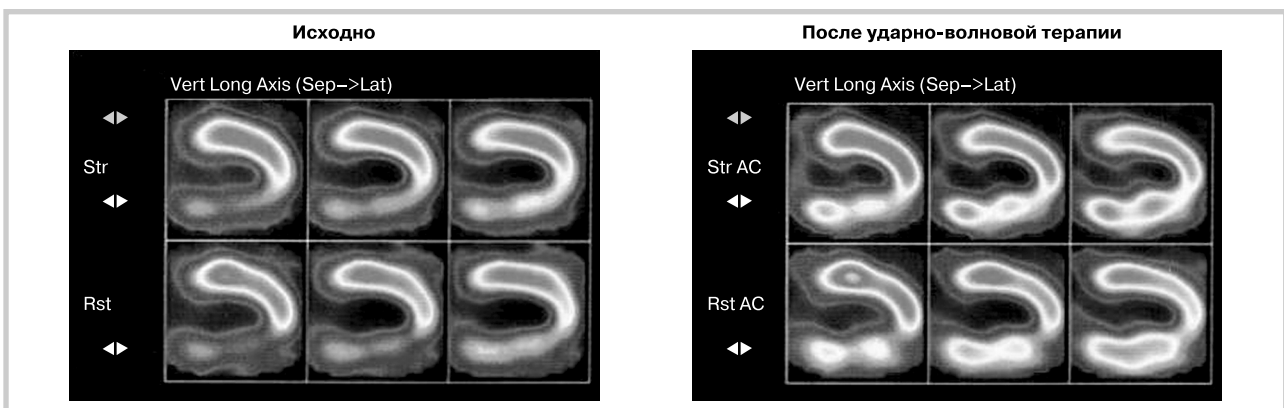


Рис. 4. Динамика перфузии на фоне ударно-волновой терапии в покое и при нагрузке. Отмечается значительное улучшение перфузии в боковой стенке.

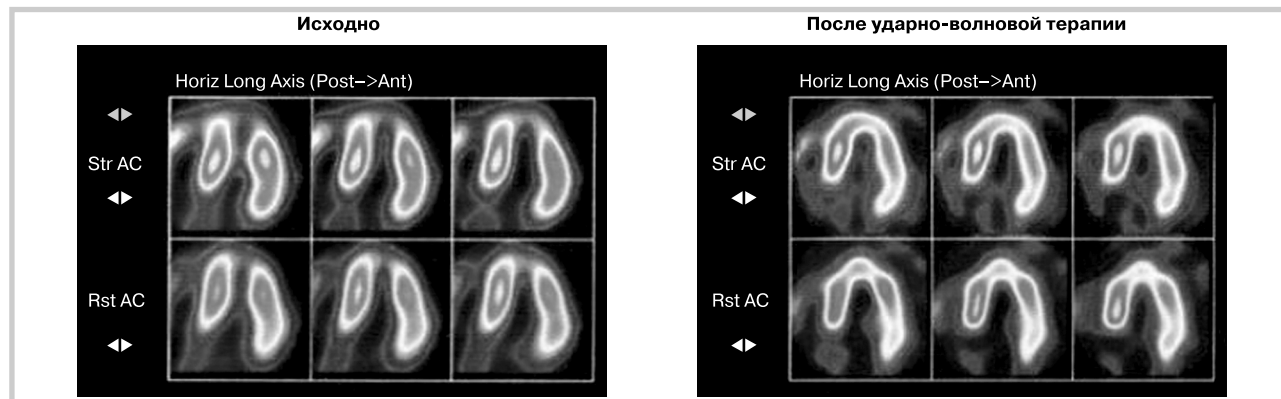


Рис. 5. Динамика перфузии на фоне ударно-волновой терапии в покое и при нагрузке. Отмечается значительное улучшение перфузии в области верхушки.

На фоне лечения наблюдалось существенное уменьшение среднего ФК стенокардии (с  $3,3 \pm 0,5$  до  $1,0 \pm 1,3$ ;  $p < 0,01$ ), а также индекса глубины нарушений перфузии на нагрузке (с  $8,3 \pm 2,2$  до  $3,0 \pm 3,1$ ;  $p = 0,02$ ). Аналогичные результаты были представлены в июле 2007 г. в Ванкувере (Канада) на всемирном конгрессе по сердечно-сосудистым заболеваниям [26]. В исследовании ударно-волновая терапия проводилась 25 пациентам с рефрактерной стабильной стенокардией и признаками обратимой ишемии по данным ОФЭКТ. Через 3 мес после окончания терапии отмечены достоверное снижение среднего ФК стенокардии (с  $3,22 \pm 0,43$  до  $2,17 \pm 0,62$ ;  $p < 0,05$ ) и рост толерантности к физической нагрузке (с  $52,7 \pm 24,08$  до  $86,5 \pm 12,97$  Вт;  $p < 0,05$ ). Наблюдалось значимое улучшение перфузии как в покое, так и на высоте нагрузки по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда (рис. 5).

В университетской клинике города Эссен (Германия) было проведено сравнительное исследование эффективности ударно-волновой терапии и ТМЛР [27]. Через 12 мес после окончания лечения в обеих группах отмечались одинаковое уменьшение среднего ФК стенокардии (с  $3,42 \pm 0,51$  до  $2,41 \pm 0,52$  в группе

ударно-волновой терапии и с  $3,38 \pm 0,41$  до  $2,71 \pm 0,45$  в группе ТМЛР;  $p < 0,01$ ) и рост работоспособности больных (соответственно с  $69,6 \pm 17,5$  до  $100,0 \pm 22,8$  и с  $72,4 \pm 20,3$  до  $96,5 \pm 21,8$  Вт;  $p < 0,05$ ). Следовательно, ударно-волновая терапия сердца не уступала по эффективности ТМЛР. Однако в ходе исследования ТМЛР сопровождалась возникновением аритмий и увеличением уровня креатинфосфокиназы. Более того, у некоторых пациентов проведение ТМЛР было невозможным из-за недостаточной толщины целевой стенки миокарда ( $< 6$  мм).

Имеются данные об эффективном использовании ударно-волновой терапии и в Российской Федерации [28].

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют характеризовать ударно-волновую терапию как сравнительно безопасный и высокоэффективный метод лечения больных ИБС. В настоящее время активно проводятся клинические исследования для определения места ударно-волновой терапии в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, а также ИМ в различные сроки заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006; 27:11: 1341–1381.
- 2 Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. Int J Clin Pract 2000;54:351.
- 3 Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников исследования. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией  $\beta$ -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007;3:4–13.
- 4 Arnim T. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicentre trial comparing bisoprolol and nifedipine. Journal of the American College of Cardiologists 1995;25:231–238.
- 5 Hueb W et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1 year results. J Am Coll Cardiol 2004;43:1743–1751.
- 6 Ichioka S., Shibata M., Kosaki K. et al. Effects of shear stress on wound healing angiogenesis in the rabbit ear chamber. J Surg Res 1997;72: 29–35.
- 7 Topper J.N. et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:10417–10422.
- 8 Milkiewicz M. et al. Association between Shear Stress, Angiogenesis, and VEGF in Skeletal Muscles In Vivo. Microcirculation 2001;8:4:229–241.
- 9 Reher P., Doan N., Bradnock B., Meghji S., Harris M. Effect of Ultrasound on the Production of IL-8, basic FGF and VEGF. Cytokine 1999;11:6:416–423.
- 10 Doan N., Reher P., Meghji S., Harris M. In Vitro Effects of Therapeutic Ultrasound On Cell Proliferation, Protein Synthesis, and Cytokine Production By Human Fibroblasts, Osteoblasts and Momocytes. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:4:409–419.
- 11 Young S.R., Dyson M. The Effect of Therapeutic Ultrasound On Angiogenesis. Ultrasound Med Biol 1990;16:3:261–269.
- 12 Aicher A., Heeschen C., Sasaki K-i, Zeiher A.M.: Shock Wave Therapy Recruits Systematically Infused Endothelial Progenitor Cells — Implications For Shock Wave — Facilitated Cell Therapy

- In Chronic Ischemia. Presented at the AHA Convention, November 2005.
- 13 *Mariotto S. et al.* Extracorporeal Shock Waves: From Lithotripsy to Anti- Inflammatory Action By NO Production. Nitric Oxide. 2005;12:2:89–96.
  - 14 *Ciampa A.R. et al.* Nitric Oxide Mediates Anti — Inflammatory Action of Extracorporeal Shock Waves. FEBS Lett. 2005; 579:30: 6839–6845.
  - 15 *Gotte G., Amelio E., Russo S. et al.* Short-Time Non-Enzymatic Nitric Oxide Synthesis From L-Arginine and Hydrogen Peroxide Induced By Shock Waves Treatment. FEBS Lett. 2002;5:520:1–3:153–155.
  - 16 *Wang C.J.* An Overview of Shock Wave Therapy In Musculoskeletal Disorders. Chang Gung Med J 2003;26:4:220–232.
  - 17 *Wang C.J., Wang F.S., Yang K.D. et al.* Shock Wave Therapy Induces Neovascularization At The Tendon- Bone Junction. A Study In Rabbits. J Orthop Res. 2003;21:6:984–989.
  - 18 *Wang C.J., Huang H.Y., Pai C.H.* Shock Wave Enhanced Neovascularization At Tendon-Bone Junction: An Experiment In Dogs. J Foot Ankle Surg 2002;41:1:16–22.
  - 19 *Nishida T. et al.* Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy Markedly Ameliorates Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction in Pigs in Vivo Circulation 2004;110:3055–3061.
  - 20 *Uwatoku T. et al.* Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Coron Artery Dis 2007;18:5:397–404.
  - 21 *Caspari G.H., Erbel R.* Revascularization with Extracorporeal Shock Wave Therapy: First Clinical Results. Circulation 1999;100 (suppl 18):84.
  - 22 *Gutersohn A., Caspari G., Erbel R.* New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of “refractory” angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience. ESC 2004.
  - 23 *Schmid J.P. et al.* WCC 2006, abstract: P2188
  - 24 *Fukumoto Y., Ito A., Uwatoku T. et al.* Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Coron Artery Dis 2006;17:1: 63–70.
  - 25 *Khattab A. et al.* Extracorporeal cardiac shock wave therapy: First experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris, International Journal of Cardiology 2007;14;121:1:84–85. Epub 2006 Nov 9.
  - 26 *Naber C., Ebralidze T., Lammers S. et al.* Hakim G., Erbel R. Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients. 13th world congress on heart disease, Vancouver 2007; July 28–31.
  - 27 *Gutersohn A., Marlinghaus E.* Comparison of cardiac shock wave therapy and percutaneous myocardial laser revascularization therapy in endstage CAD patients with refractory angina Eur Heart J 2006;27(Abtract Suppl):351.
  - 28 *Lyadov K., Uvarov A.* Cardiac Shock-Wave Therapy First Experience 6th mediterranean congress of physical and rehabilitation medicine. 2006;Abstracts of posters:181–182.

Поступила 14.08.07