

Регрессия атеросклероза коронарных артерий на фоне электрокардиостимуляции

М. Муанутуа, С. Алапкабанд, Р. Тумулури, Э.М. Мортада, Й. Шалев,
Ф. Гупта, Т.К. Баджева, М. Ахтар, В. Чеканов¹.

Aurora Sinai/St. Luke's Medical Centers, University of Wisconsin Medical
School, Milwaukee Campus, Milwaukee, Wisconsin, 93233

Задача исследования

Оценить влияние электрокардиостимуляции на течение атеросклероза коронарных артерий.

Актуальность проблемы

Исследования, проведенные ранее, показали, что электрокардиостимуляция импульсами низкого напряжения (ЭИНП) тканей, прилегающих к абдоминальному отделу аорты кролика, вызывала уменьшение атеросклеротической бляшки. Однако данные о влиянии электрокардиостимуляции на течение коронарного атеросклероза у человека отсутствуют.

Метод

В исследовании принимали участие 19 больных, которым выполнялась катетеризация камер сердца до и после имплантации электрокардиостимулятора. Контрольная группа включала 19 больных, которым катетеризация камер сердца выполнялась два и более раз в течение того же временного интервала. Факторы риска и лекарственные средства были одинаковыми у больных в обеих группах. Анализ включал в себя атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет коронарной артерии на 30 % и более, по данным коронарной ангиографии (КА). В период наблюдения проводилась повторная КА для оценки изменений в коронарных артериях.

Результаты

В ходе исследования было выявлено 107 атеросклеротических бляшек (61 бляшка в группе больных, которым проводилась электрокардиостимуляция, и 46 — в контрольной группе). В течение соответственно 34 и 35 месяцев в группе электрокардиостимуляции наблюдалось уменьшение стеноза на 13,26 %, а в контрольной группе — прогрессирование стеноза на 13,21 %. В группе электрокардиостимуляции появления новых бляшек не отмечено, в то время как в контрольной группе были выявлены 24 новые бляшки. Частота осложнений со стороны сердца и необходимость в реваскуляризации в контрольной группе были достоверно выше.

Выводы

Данное исследование показало, что ЭИНП не только способствовала регрессии атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, но также достоверно уменьшала частоту тяжелых осложнений ишемической болезни сердца. Эти новые факты требуют дополнительных исследований.

Список сокращений

КА — коронарная ангиография.

ЭКС — электрокардиостимуляция.

Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы — ингибитор 3-гидроксил-3-метил-глутарил кофермента А.

ЭСФР — эндотелиальный сосудистый фактор роста.

ЛНП — липопротеины низкой плотности.

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

СО — стандартное отклонение.

ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии.

ПКА — правая коронарная артерия.

Введение

Несмотря на последние достижения в лечении атеросклероза коронарных артерий, это заболевание остается основной причиной смерти в развитых странах [1]. Эндоваскулярные вмешательства и открытые операции обеспечивают временный эффект, ликвидируя локальное сужение просвета артерии, но не оказывают эффекта на патогенетические механизмы атеросклеротического процесса. Согласно проведенным исследованиям, гиполипидемические средства на основе ингибитора ГМГ-КоА редуктазы (статины) снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии посредством подавления синтеза холестерина [2]. Кроме того, в ходе других исследований [3-5] было показано, что статины способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки посредством уменьшения содержания липидов и подавления воспалительных изменений. В высоких дозах статины также вызывают достоверную регрессию атеросклеротических бляшек в сонных и коронарных артериях человека [6, 7]. Однако влияние этих препаратов на течение атеросклероза коронарных артерий по-прежнему изучается в настоящее время.

Безопасность и эффективность ЭИНП (≤ 5 вольт) с помощью имплантированных постоянных стимуля-

¹ Valeri Chekanov, MD, PhD.
960 North 12th Street, Suite 400
Milwaukee, WI 53233
Phone: (414) 219-7653
Fax: (414) 219-7676
E-mail: ahcvch@exrcpc.com

Статья получена 22 сентября 2004 г., принята в печать 26 октября 2004 г.

торов при лечении брадиаритмий была доказана в течение последних лет. Многочисленные исследования на лабораторных животных свидетельствуют о том, что ЭКС оказывает как положительный, так и отрицательный эффект на сосудистую систему. В своем исследовании Breuer и соавт. [8] показали, что ЭКС импульсами высокого напряжения (≥ 9 вольт) способствовала формированию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях бабуинов. Кроме того, E. Betz и соавт. [9] обнаружили, что электростимуляция импульсами высокого напряжения вызывала гиперплазию интимы в сонных артериях кролика. Напротив, ЭИНП, по-видимому, положительно влияет на состояние сосудистой системы. В исследованиях, проведенных ранее [10-12], стимуляция тканей, прилегающих к абдоминальному отделу аорты кролика, электрическими импульсами низкого напряжения вызывала достоверное уменьшение атеросклеротических изменений. Многочисленные исследования также продемонстрировали, что ЭИНП способствует росту эндотелия и ангиогенезу. Hudlicka и соавт. [13] показали, что ЭИНП с помощью имплантированного кардиостимулятора вызывает увеличение плотности капиллярного русла мышечных волокон в 2 раза. Кроме того, хроническая электростимуляция кардиотрансплантата из широчайшей мышцы спины с частотой 1,25 Гц вызывала достоверное увеличение коллатерального кровотока через трансплантат из широчайшей мышцы спины в миокард. Однако данные о роли электростимуляции в формировании бляшек в коронарных артериях отсутствуют, за исключением исследования Mosseri и соавт. [14], в рамках которого проводилась оценка ангиограмм у больных с постоянными электрокардиостимуляторами. Задачей данного исследования была ангиографическая оценка влияния ЭКС с помощью имплантированного стимулятора на развитие новых бляшек в коронарных артериях человека в отдаленном периоде.

Метод

Из 946 больных, которым выполнялась постоянная имплантация электростимулятора в период с января 1994 по декабрь 2002 г., у 298 перед имплантацией стимулятора проводилась катетеризация камер сердца. В этой группе у 26 больных катетеризация выполнялась повторно после имплантации стимулятора. Семь больных были исключены из исследования (у троих из них отсутствовали изменения в коронарных артериях, а у четверых ранее выполнялось АКШ). Среди оставшихся 19 больных изучались бляшки в коронарных артериях, стенозирующие просвет на 30 % и более, по данным первичной КА (исследование Sanders, Сан-Хосе, Калифорния). КА также выполнялась повторно для оценки этих изменений в период наблюдения. Кроме того, при повторной ангиографии оценивались новые бляшки, стенозирующие просвет на 30 % и более. В контрольную группу входили 19 больных, которым в течение того же временного интервала дважды выполнялась

катетеризация полостей сердца без имплантации стимулятора. Факторы риска и методы медикаментозной терапии в обеих группах были одинаковыми (табл. 1). С целью обеспечения достоверности исследования оценка КА независимо выполнялась двумя специалистами. Степень стеноза оценивалась как среднее значение результатов обоих исследователей. Параметры электростимуляции в соответствующей группе больных представлены в табл. 1.

Статистический анализ результатов

Данные представлены в виде средних значений

Таблица 1. Параметры стимуляции*

Параметр	Результат
Одно- и двухкамерная стимуляция	2/17
Стимуляция "по требованию"/постоянная	11/8
Вольтаж стимуляции в предсердиях и желудочках, вольт	2,5-4/2,5-5
Средний диапазон частоты стимуляции, %	50-100

* Данные представлены в процентном отношении ко всей группе.

и СО. Статистический анализ категориальных проводился с помощью критерия хи-квадрат. Парный критерий Стьюдента использовался для оценки различий внутри групп, а непрерывный критерий Стьюдента — для анализа различий между группами.

Результаты

Исходные клинические показатели в обеих группах представлены в табл. 2 (все различия недостоверны). При первичной коронарной ангиографии в группе больных со стимуляторами была выявлена 61 бляшка, а в контрольной группе — 46 бляшек. В конце периода наблюдения, который составлял соответственно $34,6 \pm 22,1$ и $35,6 \pm 23,5$ месяцев, в группе больных со стимуляторами наблюдалась достоверная регрессия бляшек ($-13,26\%$), а в контрольной группе — их достоверный прогресс ($+13,21\%$) (табл. 3, рис. 1). Кроме того, при повторной КА в группе больных со стимуляторами отсутствовали новые бляшки, стенозирующие просвет на 30 % и более. Напротив, в кон-

Таблица 2. Характеристика больных*

Показатель	Стимулятор	Контроль	P
Возраст, лет	$73,68 \pm 8,49$	$68,0 \pm 10,67$	НД**
Сахарный диабет	7 (36,8 %)	9 (47,4 %)	НД
Артериальная гипертензия	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	НД
Гиперхолестеринемия	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	НД
Курение	6 (31,6%)	6 (31,6%)	НД
Ингибиторы АПФ**	13 (68,4%)	12 (63,2 %)	НД
β -Блокаторы	10 (52,6%)	6 (31,6 %)	НД
Аспирин	10 (42,6 %)	15 (78,9 %)	НД
Ингибиторы ГМГ-КоА** редуктазы	6 (31,6 %)	6 (31,6 %)	НД

* Данные представлены в процентном отношении ко всей группе.

** НД — недостоверные различия; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ГМГ-КоА — гидроксил-метил-глутарил кофермент А.

Таблица 3. Ангиографические показатели*

Показатель	ЭС	Контроль	p
Период наблюдения, месяцы, диапазон значений	34,6 ± 22,1 (5-75)	35,6 ± 23,5 (8-92)	НД
Исходное число бляшек	61	46	
Число новых поражений, обнаруженных в период наблюдения	0	24	
Средняя степень стеноза в начале	41,79±11,2 %	33,90±10,20	0,03
Средняя степень стеноза в период наблюдения	28,53±7,05 %	47,11±17,18	0,0001

* Ангиограммы в начале исследования и в конце периода наблюдения.

трольной группе были дополнительно обнаружены 24 такие бляшки. При отдельной оценке состояния каждой коронарной артерии степень регрессии бляшек в ответ на ЭИНП была одинаковой в каждой из трех ветвей (рис. 2). Бляшки также классифицировались в зависимости от срока повторной ангиографии (менее 1 года, 1-2 года и более 2 лет). По истечении 1 года после имплантации стимулятора достоверная регрессия бляшек отсутствовала (рис. 3).

Клиническое наблюдение в обеих группах показало, что у больных со стимуляторами наблю-

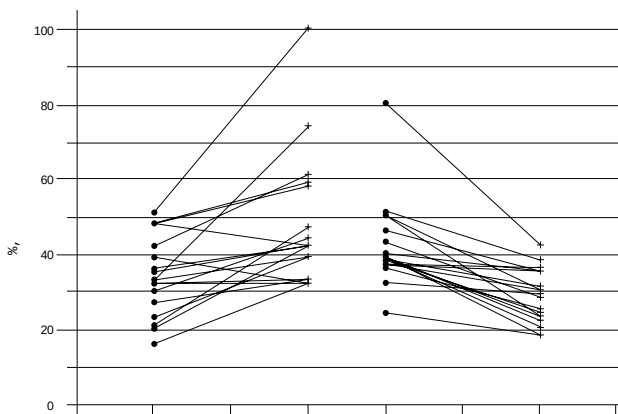


Рис. 1. Средняя степень стеноза коронарной артерии в начале исследования и в конце периода наблюдения. Данные представлены в виде показателей средней степени стеноза у каждого больного

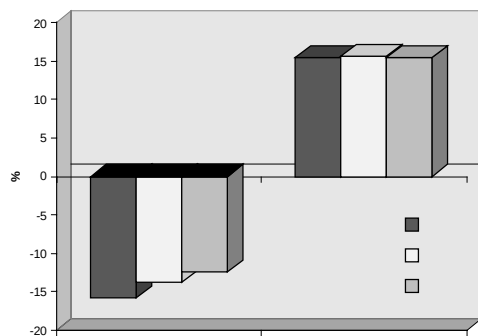


Рис. 2. Среднее изменение степени стеноза (%) в каждой коронарной артерии. Данные представлены в виде средних значений. ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия

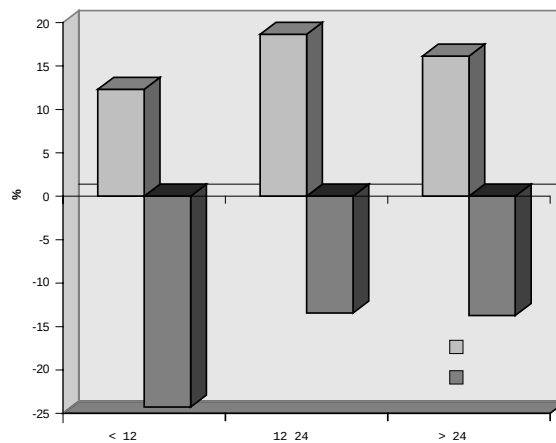


Рис. 3. Среднее изменение степени стеноза в различные сроки наблюдения. Данные представлены в виде средних значений

далось достоверное снижение частоты осложнений со стороны сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и необходимость реваскуляризации) по сравнению с контрольной группой [(2 и 9 случаев, соответственно) $p = 0,02$]. Два случая осложнений в группе больных со стимуляторами наблюдались через 2 и 6 месяцев после вмешательства. Одному из этих больных был имплантирован однокамерный стимулятор (в правый желудочек), а другому — двухкамерный стимулятор в режиме «demand». На рис. 4 и 5 представлены примеры ангиограмм до имплантации стимулятора и через 3 года после нее.

Обсуждение

В отличие от негативного эффекта электрости-

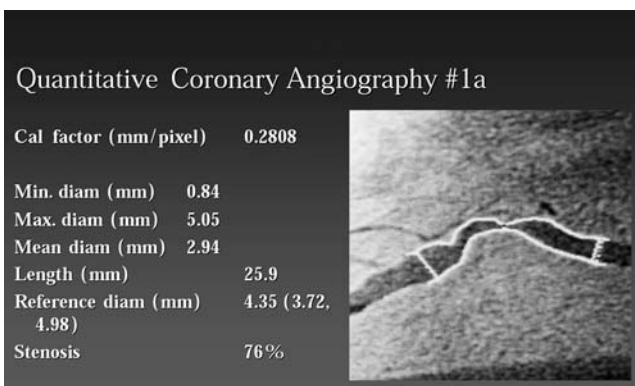


Рис. 4.

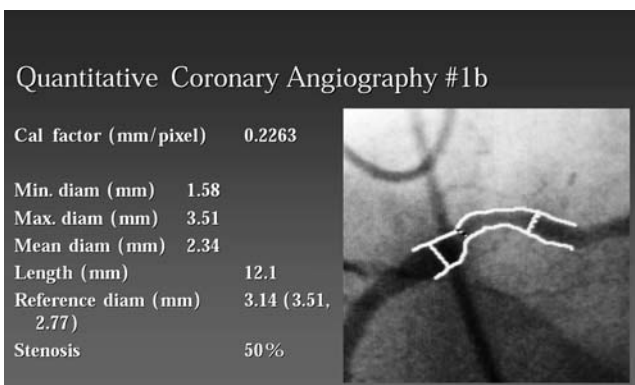


Рис. 5.

муляции высокого напряжения (≥ 9 вольт) в отношении сосудистой системы, описанного в работах Breuer и соавт. [8] и Betz [9], результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ЭИНП с помощью имплантированного стимулятора не только безопасна, но и приводит к регрессии бляшек в коронарных артериях и предотвращает формирование новых бляшек. Кроме того, ЭИНП, по-видимому, предотвращает основные осложнения ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и необходимость реваскуляризации). Принимая во внимание тот факт, что эти осложнения в группе больных со стимуляторами отмечались у пациента с однокамерным стимулятором и у пациента, которому был имплантирован двухкамерный кардиостимулятор в режиме «demand» с частотой импульса 50 %, можно предположить, что имплантация двухкамерного стимулятора в режиме «demand» с частотой импульса выше 50 % привела бы к более выраженному профилактическому эффекту в отношении осложнений ишемической болезни сердца. В исследовании на лабораторных животных, проведенном ранее [2], также было показано, что наиболее эффективным режимом стимуляции с целью профилактики атерогенеза является частота 100 % при напряжении 3 вольт. Влияние ЭИНП на течение атеросклероза коронарных артерий, по-видимому, не зависит от медикаментозных методов лечения, поскольку по факторам риска и средствам медикаментозной терапии обе группы были одинаковыми (табл. 2).

Наш интерес к механизмам влияния ЭКС на течение атеросклероза вызван исследованиями, проведенными ранее, по данным которых ЭИНП у больных с имплантированными стимуляторами вызывала увеличение плотности капиллярного русла мышечных волокон в 2 раза [13]. Кроме того, скелетная мышца становится более устойчивой к нагрузкам вследствие перехода с гликолитического на окислительный путь энергообмена [17]. Увеличение капиллярной сети, скорее всего, вызвано влиянием ЭКС на морфологию эндотелиоцитов и на концентрацию эндотелиального сосудистого фактора роста (ЭСФР). Хорошо известно, что ЭСФР является фактором роста, стимулирующим ангиогенез *in vivo* и пролиферацию эндотелиоцитов *in vitro* [18, 19]. Анпех и соавт. [20], в исследовании которых хроническая стимуляция двигательных нервов повышала концентрацию ЭСФР, поддерживают гипотезу о том, что определенные типы ЭКС могут оказывать положительный эффект на состояние ишемизированных тканей. Согласно результатам исследования Hang и соавт. [21], концентрация ЭСФР в ишемизированной мышечной ткани также повышалась на фоне ЭКС. Кроме того, в проведенных ранее исследованиях было показано, что ЭИНП тканей, расположенных рядом с абдоминальным отделом аорты кролика, достоверно ингибировала формирование атеросклеротичес-

кой бляшки.

Данное исследование подтверждает результаты, полученные ранее в экспериментах на кроликах, согласно которым ЭИНП подавляет формирование атеросклеротической бляшки. Кроме того, электростимуляция, по-видимому, вызывает достоверную регрессию бляшек в коронарных артериях человека. Точный механизм замедления роста и регрессии атеросклеротических бляшек под действием ЭИНП неизвестен. Однако одним из возможных объяснений является изменение распределения ионов железа в стенке сосуда под действием ЭИНП, что приводит к уменьшению их окислительно-восстановительного потенциала и перекисного окисления липидов, которое играет важную роль на ранних этапах атерогенеза [22, 23]. В экспериментах по изучению атеросклероза у лабораторных животных [24] было показано, что прогрессирование этого заболевания и окисление липопротеинов низкой плотности тесно связаны с накоплением в сосудистой стенке ионов железа.

Заболеваемость и смертность среди больных после имплантации постоянного кардиостимулятора подробно изучались ранее. Субанализ отдаленных результатов в группе из 1431 больных со стимуляторами в исследовании Jelic V и соавт. [15] выявил снижение смертности от ишемической болезни сердца после имплантации стимулятора. Подобным же образом, в течение 5-летнего периода наблюдения Mattioli AV и соавт. [16] обнаружили, что смерть от инфаркта миокарда отмечалась лишь у 4,7 % из 2243 больных с имплантированными кардиостимуляторами, несмотря на то, что 560 из них страдали ишемической болезнью сердца до операции. Наше исследование также подтвердило, что частота основных осложнений ишемической болезни сердца была ниже у больных со стимуляторами. Скорее всего, это объясняется регрессией бляшек в коронарных артериях. Другим возможным объяснением является тот факт, что повышение концентрации ЭСФР на фоне ЭИНП вызывает увеличение плотности капиллярного русла, которое было выявлено другими исследователями.

В данном исследовании мы ограничились оценкой эффекта ЭИНП на формирование новых бляшек в коронарных артериях. Этот положительный эффект ЭКС, возможно, не распространяется на стеноз венозного шунта или рестеноз внутри стента, поскольку патогенез этих состояний отличается от патогенеза атеросклероза. По данным проведенных исследований, ЭКС высокого напряжения вызывает гиперплазию интимы у животных. Таким образом, для оценки эффекта ЭИНП с помощью имплантированного стимулятора на стеноз венозных шунтов и рестенозы после эндоваскулярных процедур требуются дополнительные исследования. Данное исследование является ретроспективным и включает в себя малое число больных. Для подтверждения положительного эффекта ЭИНП на формирование бляшек в коронарных артериях

требуется крупное рандомизированное проспективное исследование с использованием более современных диагностических методов, таких, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ).

Авторы выражают благодарность Дэбре Орландо за редакторскую работу, а также Брайану Миллеру и Брайану Шуреру за подготовку иллюстраций.

Список литературы

1. Murray C.Y.L., Lopes A.D. The global burden of disease. Boston, MA, Harward School of Public Health/Harvard University Press, 1996, 1-34.
2. Corti R., Fuster V., Fayad Z. et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2002, 106, 2884-7.
3. Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S. et al. An HMG-CoA Reductase Inhibitor, Cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*, 2001, 103:276-283.
4. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinase, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*, 2001, 103, 926-933.
5. Zhao X.Q., Yuan C., Hatsukami T.S. et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case control study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 1623-29.
6. De Valk B., Marx M. Iron, Atherosclerosis, and Ischemic Heart Disease. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 1542-48.
7. Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J. et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol ARBITER. *Circulation*, 2002, 106(16), 2055-60.
8. Breuer H., Finchman Y., Hinrichsen P. et al. Coronary artery plaque rapidly induced by local electromagnetic stimulations in the baboon. *Eur. Surg. Res.*, 1989, 21(2), 123-8.
9. Betz E., Schlote W. Responses of vessel walls to chronically applied electrical stimuli. *Basic Res. Cardiol.*, 1979, 74, 10-20.
10. Chekanov V., Mortada M., Tchekanov G. et al. Pathologic and histologic results of electrical impulses in a rabbit model of atherosclerosis: 24 hour versus 8 hour regimen. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35, 554-62.
11. Chekanov V., Mortada M., Maternowski M. et al. Slowed progression or elimination of atherosclerosis by low-frequency electrical impulses. *J. Card. Surg.*, 2003, 18, 47-58.
12. Chekanov V.S. Low-frequency electrical impulses reduce atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *Med. Sci. Monit.*, 2003, 9(8), BR302-309.
13. Hudlicka O., Brown M., Egginton S. et al. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol. Rev.*, 1992, 72, 369-417.
14. Mosseri M., Izak T., Rosenheck S. et al. Coronary angiographic characteristics of patients with permanent artificial pacemakers. *Circulation*, 1997, 96(3), 809-15.
15. Jelic V., Belkic K., Djordjevic M., Kocovic D. Survival in 1431 Pacemaker Patients: Prognostic Factors and Comparison With the General Population. *PACE*, 1992, 15(2), 141-7.
16. Mattioli A.V., Rossi R., Annicchiarico E., Mattioli G. Causes of death in patients with unipolar single chamber ventricular pacing: prevalence and circumstances in dependence on arrhythmias leading to pacemaker implantation. *PACE*, 1995, 18(1 Pt 1), 11-7.
17. Pette D. Adaptation of skeletal muscle to increased neuromuscular activity as induced by chronic low-frequency stimulation. *Scand. J. Rehab. Med. Supp.*, 1994, 30, 7-18.
18. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Trend Cardiovasc. Med.*, 1993, 3, 244-250.
19. Folkman J. Clinical application of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 337, 1757-63.
20. Annex B., Torgam C.E., Lin P. et al. Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, H860-H867.
21. Hang J., Kong L., Gu J.W., et al. VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269:H1827-31
22. Diaz M., Frei B., Vita J. et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 408-16.
23. Smith C., Mitchinson M., Arnoma O. et al. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem. J.*, 1992, 286, 901-5.
24. Lee T., Shiao M., Pan C. et al. Iron-deficient diet reduces atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice. *Circulation*, 1999, 99, 1222-9.
25. Halliwell B. Use of desferrioxamine as a «probe» for iron-dependent formation of hydroxyl radicals. *Biochem. Pharmacol.*, 1985, 34, 229-33.