

## Effects of Enhance External Counterpulsation and Cardiac Rehabilitation on Clinical Parameters and Plasma Nitric Oxide, Endothelin1 and High Sensitive CRP in Patients with Coronary Artery Disease

Seyyed Kazem Shakouri<sup>1</sup>, Fariba Eslamian<sup>1</sup>, Samad Ghafari<sup>2</sup>, Homayoon Sadegi<sup>3</sup>, Zeinab Razavi<sup>1</sup>, Akbar Darbin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemant of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Cardiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Department of Statistics and Epidemiology, School of Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>Madani Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 10 Mar, 2013      Accepted: 6 May, 2013

### Abstract

**Background and Objectives:** Cardiovascular diseases are of the most common causes of death in the world. In this study we have compared the Enhance External Counter Pulsation (EECP) method with cardiac rehabilitation method based on clinical parameters and inflammatory markers in treatment of patients with cardiovascular diseases.

**Materials and Methods:** 44 patients with coronary artery disease were randomized in two groups: EECPgroup (twenty one-hour session (22patients)) and cardiac rehabilitation group twenty sessions with specificprotocol (22 patients). Patient's information was collected before and after intervention. Outcomes of studywas clinical improvement and increase in serum NO,decrease in hs-CRP and endothelin1 levels.

**Results:** 20% of patients were female and 80% were male in the range of 35 to 75 years old. The hs-CRP level in EECP group was decreased from  $1.52\pm 0.7$  to  $1.27\pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$  and was decreased from  $1.98\pm 0.6$  to  $1.75\pm 0.6$   $\mu\text{g/ml}$  in cardiac rehabilitation group. NO level was increased from  $7.87\pm 0.99$  to  $8.21\pm 1.27$   $\text{ng/lit}$  in EECP group and from  $8.28\pm 6.49$  to  $8.31\pm 6.26$   $\text{ng/lit}$  in cardiac rehabilitation group. And, endothelin1 level decreased in both groups ( $P=0.38$ ). But was not statistically meaningful.

**Conclusion:** Both cardiac rehabilitation and EECP were effective in improvement of class of angina and quality of life. Increase in serum NO and decrease in hs-CRP and endothelin1 levels, in patients with coronary artery diseases, were seen. But these modalities did not show preferences to each other in therapeutic approaches, at present study.

**Keywords:** Coronary artery disease, Nitric oxide, Endothelin1, External counterpulsation

\*Corresponding author:

**E-mail:** zrazavia@gmail.com

## مقاله پژوهشی

# اثرات دو روش بازتوانی قلبی و EECp بر پارامترهای بالینی و سطح نیتریک اکسید، اندوتلین ۱ و hs-CRP در بیماران عروق کرونری

سید کاظم شکوری: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
فریبا اسلامیان: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
صمد غفاری: گروه بیماریهای قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
همایون صادقی: گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
زینب رضوی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران نویسنده رابط:

E-mail: zrazavia@gmail.com

اکبر دربین: گروه بیوشیمی، بیمارستان مدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۲/۲۰ پذیرش: ۹۲/۲/۱۶

## چکیده

**زمینه و اهداف:** بیماریهای قلبی عروقی شایعترین علل مرگ در اکثر نقاط جهان را تشکیل می‌دهند. در این مطالعه تاثیر دو روش درمانی EECp و بازتوانی قلبی بر پارامترهای بالینی و مارکرهای التهابی در درمان بیماران عروق کرونری مورد مقایسه قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** ۴۴ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب بعد از ارجاع توسط کاردیولوژیست و دارا بودن معیارهای ورود به مطالعه در دو گروه: {EECP بیست جلسه یک ساعته (۲۲ نفر)} و بازتوانی قلبی بیست جلسه طبق پروتکل مشخص (۲۲ نفر)} مورد بررسی قرار گرفتند. قبل و بعد از مداخله اطلاعات بیماران در فرم‌های مربوطه جمع‌آوری و مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. پیامدهای اولیه به صورت بهبود بالینی یا کاهش hs-CRP و اندوتلین ۱ و افزایش سطح NO بعد از مداخله بودند.

**یافته‌ها:** ۲۰ درصد از بیماران زن و ۸۰ درصد مرد بوده و در محدوده سنی ۷۵-۳۵ سال قرار داشتند. میانگین hs-CRP در گروه EECp، از  $1/52 \pm 0/7$  به  $1/27 \pm 0/4 \mu\text{g/ml}$  و در گروه بازتوانی قلبی از  $1/98 \pm 0/6$  به  $1/75 \pm 0/6 \mu\text{g/ml}$  کاهش یافت. میانگین سطح سرمی NO در گروه EECp، از  $7/87 \pm 0/99$  به  $8/21 \pm 1/27$  و در گروه بازتوانی قلبی از  $8/28 \pm 6/49$  به  $8/31 \pm 6/26 \text{ ng/lit}$  افزایش یافت، کاهش اندوتلین ۱ هم در داخل گروه‌ها مشاهده شد ولی در کل مقایسه بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ( $P=0/38$ ).

**نتیجه‌گیری:** در نمونه مورد مطالعه در هر دو مداخله بازتوانی قلبی و EECp بهبود کلاس آنژین و کیفیت زندگی بیماران عروق کرونری مشاهده شد. همچنین بهبود پارامترهای بیوشیمیایی (افزایش نیتریک اکسید، کاهش آندوتلین ۱ و کاهش hs-CRP) در این بیماران مشاهده شد، ولی هیچ‌گونه ارجحیتی در رویکرد درمانی نسبت به یکدیگر مشاهده نشد.

**کلیدواژه‌ها:** بیماری عروق کرونری، اندوتلین ۱، نیتریک اکسید، فشارنده متناوب خارجی

## مقدمه

کرونری، آنوریسم آئورت، بیماری‌های شریانی اندام‌های انتهایی و بیماری‌های عروق مغزی می‌باشد (۲). در ایران نیز بیماری ایسکمیک قلبی با سیر صعودی و افزایش میزان مرگ و میر ناشی از آن، به صورت یکی از موضوعات هزینه‌بر و قابل بحث در حیطه بهداشت و درمان کشور در آمده است (۳). امروزه آترواسکلروز به عنوان یک بیماری التهابی مزمن شناخته شده

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده جامعه بشری، بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق است. بیماری‌های قلبی عروقی در حال حاضر شایع‌ترین علل مرگ را در اکثر نقاط جهان تشکیل می‌دهند. در بیشتر موارد، بیماری زودرس عروق کرونری با تعداد و شدت ریسک فاکتورهای آترواسکلروز رابطه مستقیم دارند (۱). آترواسکلروز زمینه‌ساز اکثر بیماری‌های شریانی

## مواد و روش ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، ۴۴ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب که توسط کاردیولوژیست انتخاب و به مرکز باز توانی قلبی ارجاع شدند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمونه گیری به روش ساده و در دسترس بود. مکان انجام مطالعه بخش تخصصی طب فیزیکی و توانبخشی بیمارستان شهید مدنی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز در نظر گرفته شد. مدت انجام کل مطالعه ۱۷ ماه بود که از اول مهر ماه سال ۱۳۹۰ لغایت بهمن ماه سال ۱۳۹۱ هجری شمسی جمع آوری اطلاعات اولیه، ارزیابی بیماران، مداخلات درمانی و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفت.

حجم نمونه بر اساس مطالعه پایلوت در نظر گرفته شد که با پیش فرض اولیه برای هر گروه ۲۲ نفر برآورد شد، و بنا بر آن بود که در صورت مشاهده تاثیرات مثبت، مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بالاتر انجام گیرد.

بیماران در قالب دو گروه (به ترتیب گروه A و B، هر گروه ۲۲ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران گروه A، تحت مداخله درمانی EECp و بیماران گروه B، تحت مداخله درمانی باز توانی قلبی قرار گرفتند. در ادامه مطالعه تعدادی از بیماران به دلایل ذکر شده در دیاگرام پژوهش از ادامه مطالعه باز ماندند. در نهایت در هر گروه ۲۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. توالی تخصیص تصادفی با استفاده از نرم افزار Stata صورت گرفت. تخصیص تصادفی افراد در یکی از گروه های مورد مطالعه بصورت ساده و توسط پاکت سر بسته A, B بود. این تخصیص توسط پرسنل پرستاری بخش صورت گرفت. با توجه به شرایط این نوع مطالعات امکان استفاده از کورسازی وجود نداشت.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیماران ایسکمیک عروق کرونری که تحت آنژیوپلاستی قرار گرفته بودند و حداقل یک ماه از آنژیوپلاستی گذشته، سن آنها بالای ۳۰ سال بود، تشخیص بیماری ایسکمیک قلبی با استفاده از حداقل یکی از موارد زیر انجام شد. آنژیوگرافی، اسکن پروفیوژن، الکتروکاردیوگرافی، تست ورزش و داشتن کسر تخلیه بطنی (Ejection Fraction, EF)  $\geq 30\%$ .

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: آریتمی هایی که منجر به اختلال در عملکرد دستگاه می گردند، استعداد به خونریزی، ترومبوفلیت فعال، وجود آنوریسم آئورت اثبات شده که نیاز به جراحی داشته باشد، حاملگی، بیماران با بیماری دریچه ای قابل ملاحظه (تنگی شدید میترال، تنگی شدید آئورت، نارسایی شدید آئورت)، مصرف داروی نیتروکانتین، هر گونه بیماری حاد تب دار. نمونه های واجد شرایط پس از آگاهی کامل از روش تحقیق و تنها در صورت تکمیل فرم رضایت آگاهانه که به تایید کمیته منطقه ای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده بود وارد مطالعه شدند. طبق تاییدیه کمیته منطقه ای اخلاق اجرای طرح مذکور از نظر اخلاقی بلا مانع اعلام گردید و با شماره ۲۰۱۱۱۱۰۲۴۴۲۲۳ در پایگاه ثبت کار آزمایی های بالینی ایران (IRCT) ثبت گردید. روش مطالعه و جمع آوری اطلاعات:

است. اکسیداسیون Low Density Lipoprotein (LDL) از طریق فعال سازی سیگنالهای مسیر التهاب پاسخ التهابی پیش رونده ای را آغاز می کند بتدریج باعث آسیب آندوتلیوم و رسوب مواد لیپیدی در زیر آندوتلیوم شریانی منجر به ایجاد آترواسکلروز می شود (۴). اخیراً مطالعات آزمایشگاهی - بالینی توجه زیادی به نقش التهاب در آتروژنز کرده اند و بنظر می رسد آترواسکلروز یک پدیده التهابی دینامیک، خفیف و مزمن بوده که در نتیجه پروسه های بیوشیمیایی پیشرفت می کند. از مارکرهای بیوشیمیایی مانند (hs-CRP High) Sensitive C-Reactive Protein برای تشخیص و ارزیابی شدت التهاب استفاده شده است. چندین مطالعه آینده نگر نشان داده اند که غلظت های CRP پلاسما چندین سال قبل از اولین حمله کرونری افزایش یافته است (۵). انجمن قلب آمریکا استفاده از hs-CRP را به عنوان عامل پیش گویی کننده خطر بیماری کاردیو واسکولار توصیه کرده است. به این منظور لازم است CRP با روش های نفلومتری با حساسیت بالا اندازه گیری شود (۵). باز توانی قلبی و روش فشارنده متناوب خارجی (EECP External) Enhanced Counterpulsation از روش های درمانی غیرتهاجمی در بیماران با ایسکمی عروق کرونری هستند که موجب کاهش درد سینه شده و زمان لازم برای ایجاد پیشرفت ایسکمی را به تاخیر می اندازد (۶). استفاده از دستگاه فشارنده متناوب خارجی (EECP) به عنوان یک درمان غیر تهاجمی در موارد آنژین های قلبی مورد استفاده قرار می گیرد. دستگاه مربوطه به صورت کلی از سه جفت کاف و دستگاه مونتورینگ تشکیل می شود. طرز کار آن به این صورت است که کاف ها به اندام تحتانی وصل می شوند و در طی دیاستول به ترتیب از دیستال به پروگزیمال منقبض شده، بر عروق اندام تحتانی فشار می آورند. در بیماران مبتلا به آنژین مقاوم به درمان که به علت آناتومی خاص کرونری، نمی توان عمل بای پس عروق کرونری (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) یا آنژیوپلاستی کرونری (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) انجام داد و نیز علی رغم حداکثر درمان دارویی ضد ایسکمی کماکان علامت دار هستند، مورد استفاده قرار می گیرد (۷). EECp بطور واضح جریان دیاستولی و جریان عروق کرونری را افزایش داده و موجب افزایش استرس منجر به شکافتن آندوتلیوم (Shear Stress) می شود. لذا بنظر می رسد که EECp روی عملکرد آندوتلیومی اثرگذار است. EECp با شکافتن آندوتلیوم موجب آزاد سازی نیتریک اکسید آندوتلیومی و تنظیم آزاد شدن آندوتلین ۱ می گردد. بنابراین با این نظریه احتمالاً EECp روی عملکرد آندوتلیوم و مارکرهای بیوشیمیایی آن هم اثر می گذارد (۶). با توجه به اینکه مطالعات متنوع با رویکرد های مختلف در این رابطه در سراسر جهان انجام گرفته و از طرفی دیگر چنین مطالعه مشابهی در منطقه ما بر روی بیماران انجام نشده است، لذا بر آن شدیم تا با انجام مطالعه ای نقش باز توانی قلبی و EECp را بعنوان راهکار مناسب در کاهش عوامل التهابی و بهبود پارامترهای بالینی و بیوشیمیایی در بین بیماران مبتلا به ایسکمی عروق کرونری مورد بررسی و مقایسه قرار دهیم.

سلامت عمومی. تمام اطلاعات بیماران بعد از بررسی های لازم در فرم های از قبل تنظیم شده جمع آوری و در مرحله نهایی مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. در این مطالعه به دلیل افت نمونه تحلیل per protocol صورت گرفت. نتایج به دست آمده بصورت میانگین و انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه نرم افزاری آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۶ است. برای مقایسه متغیرهای کمی از Student T-test و Paired T-test و متغیرهای کیفی از Chi-square و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر در دو گروه استفاده شده است. نتایج در صورت دارا بودن  $P > 0/05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

### یافته‌ها

در کل، ۳۲ نفر (۸۰ درصد) از بیماران مرد و ۸ نفر (۲۰ درصد) زن بودند که به تفکیک گروهی، در گروه A، ۱۶ نفر (۸۰ درصد) از بیماران مرد و ۴ نفر (۲۰ درصد) زن بودند. در گروه B نیز، ۱۶ نفر (۸۰ درصد) از بیماران مرد و ۴ نفر (۲۰ درصد) زن بودند. میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی،  $60/2 \pm 9/4$  سال بود که در محدوده سنی ۳۵-۷۵ سال قرار داشتند. به تفکیک گروهی نیز، میانگین سنی بیماران در گروه A،  $61/8 \pm 9/5$  سال (۴۴-۷۵) و در گروه B،  $58/6 \pm 9/4$  سال (۳۵-۷۰) بود. در طول این تحقیق موردی از فوت وجود نداشت. از نظر سابقه فامیلی، ۷ مورد (۳۵ درصد) از بیماران گروه A و ۳ مورد (۱۵ درصد) از بیماران گروه B، سابقه بیماری های ایسکمیک قلب را در بستگان درجه اول داشتند. ۴ مورد (۲۰ درصد) از بیماران گروه A و ۸ مورد (۴۰ درصد) از بیماران گروه B، قبل از ورود به مطالعه سابقه مصرف سیگار را داشتند. توصیف سابقه ریسک فاکتورها و بیماری های زمینه ای در دو گروه با جزئیات بیشتر در جدول ۱ آورده شده است.

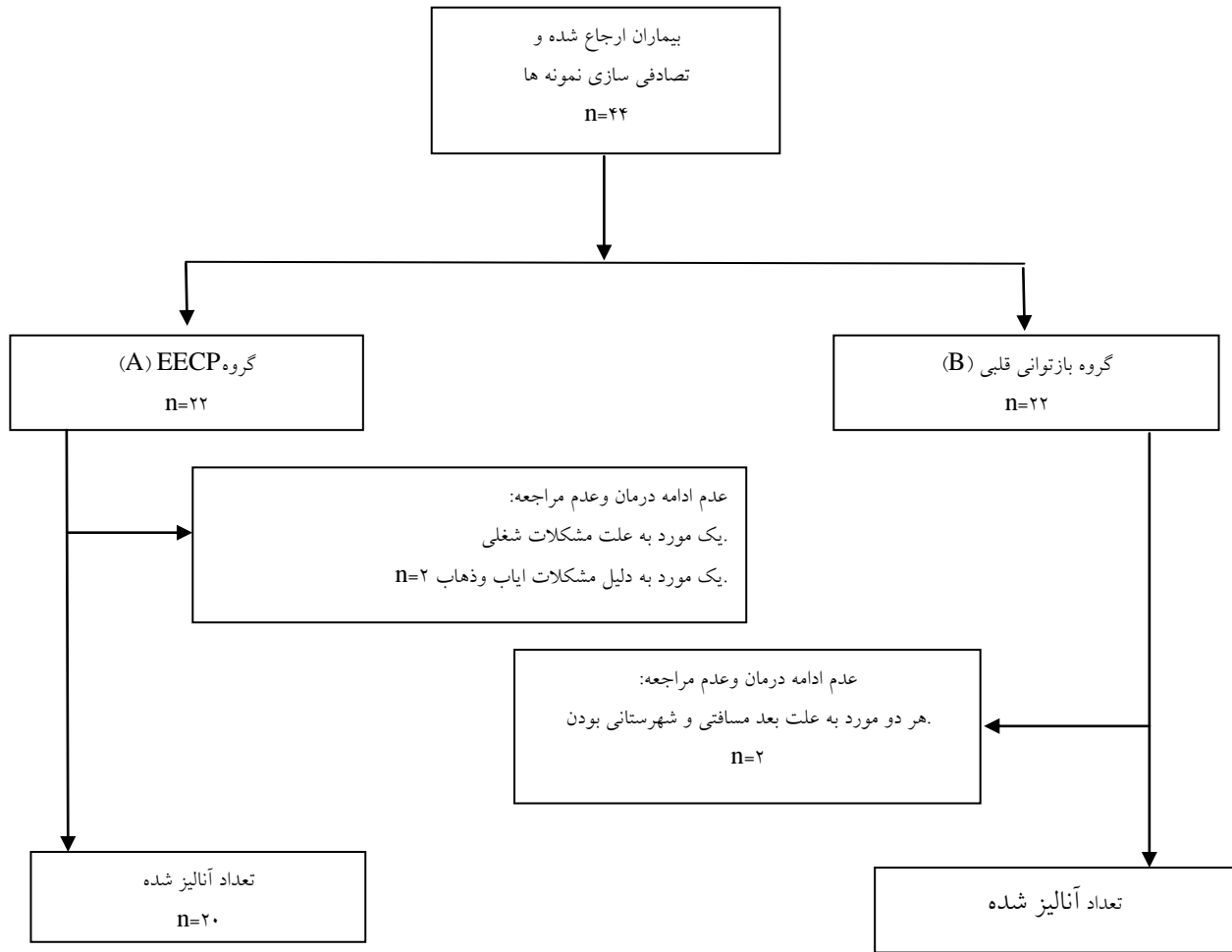
### توصیف و مقایسه متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در بین دو گروه:

توصیف و مقایسه متغیرهای مورد بررسی بین دو گروه قبل و بعد از مداخله، از قبیل کلاس CCS، نمره کل پرسشنامه کیفیت زندگی و زیر مجموعه های آن، سطح نیتریک اکسید، سطح اندوتلین ۱ و سطح hs-CRP با جزئیات بیشتر و ذکر مقدار عددی P به ترتیب در جدول ۲ و ۳ آورده شده است.

بیماران گروه A (۲۰ نفر) تحت برنامه درمانی EECPP قرار گرفتند به این صورت که توسط کارشناس مربوطه و با نظارت دائمی فیزیاتریست، سه جفت کاف فشارنده دستگاه EECPP در قسمت لگن، رانها و ساق پاها بسته می شد و همانطور که در مقدمه ذکر شد، کاف ها در زمان دیاستول پر شده، بازگشت وریدی تسهیل می گردید و سپس در ابتدای سیستول خالی می شدند و این عمل ریتمیک deflation (خالی کردن کاف)، inflation (پر کردن کاف) با کنترل و مونیتورینگ EECPP ادامه می یافت. تعداد جلسات برای هر بیمار ۲۰ جلسه (هر هفته سه جلسه) به مدت یک ساعت بود. بیماران گروه B (۲۰ نفر) به مدت ۲۰ جلسه (هر هفته سه جلسه) بر اساس پروتکل بازتوانی قلبی مشخص شامل ۱۰ دقیقه warm up (گرم کردن)، ۲۰ دقیقه پیاده روی بر روی تردمیل و رکاب زنی روی دوچرخه ثابت و نهایتاً ۵ دقیقه استراحت یا ریلاکسیشن و cool down (سرد کردن) قرار گرفتند. قبل از مداخله علایم بالینی بیماران یا شدت ایسکمی آنها با فانکشنال کلاس آنژین بر اساس (Canadian Cardiovascular Society, CCS) سنجیده شد که در ۴ گروه I تا IV طبقه بندی گردید. برای انجام آزمایشات و بررسی میزان پارامترهای سرمی از تمامی بیماران ۵ سی سی نمونه خون وریدی گرفته شده در لوله آزمایش بدون هیپارین جمع آوری گردید. سپس به مدت حداکثر ۲۰ دقیقه در دمای اتاق مانده و در آزمایشگاه بیوشیمی به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) سانتریفیوژ گردید. لایه رویی بالایی برداشته شده و جهت آزمایش در دمای  $-70^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی گراد نگهداری شد. نمونه خون دیگر در هنگام اتمام برنامه توانبخشی قلبی در هر دو گروه EECPP و بازتوانی قلبی جهت بررسی و مقایسه تغییرات بین دو گروه گرفته شد و از کل ۴۰ نفر قبل از شروع درمان و بعد از اتمام درمان سطوح سرمی اکسید نیتریک (Nitric Oxide, NO)، اندوتلین ۱ (Endothelin1, ET1) و hs-CRP چک شد. هر کدام از بیومارکرها به روش Linked Immunosorbent Assay (ELISA) توسط (Enzyme آنالیز شدند. همچنین پرسشنامه کیفیت زندگی توسط بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل می شد. پرسشنامه کیفیت زندگی SF36 شامل ۳۶ سوال می باشد و در ۸ موضوع که زیر مجموعه ای از پرسشنامه هستند، تشکیل شده است. این ۸ گروه عبارتند از: عملکرد فیزیکی، محدودیت در نقشی که شخص بعلت سلامت فیزیکی ایفا می کند، محدودیت در نقشی که شخص بعلت مشکلات احساسی ایفا می کند، خستگی، احساس خوب بودن از لحاظ احساسی، عملکرد اجتماعی، درد و وضعیت

جدول ۱: مقایسه اطلاعات پایه بین دو گروه بیماران

P value	گروه B	گروه A	توصیف متغیر	متغیر مورد بررسی
۰/۹۶	۷۴/۵±۸ (۶۴-۹۳)	۷۴/۶±۷/۹ (۶۴-۹۰)		وزن، کیلوگرم
۰/۸۴	۱۷۰/۶±۷/۸ (۱۵۵-۱۸۳)	۱۷۱/۱±۷/۴ (۱۵۵-۱۸۵)		قد، سانتی متر
۰/۹۸	۲۴/۵±۲/۷ (۲۰/۴-۳۲/۶)	۲۵/۶±۲/۶ (۲۱/۶-۳۱/۵)		نمایه توده بدن، Kg/m <sup>2</sup>
۰/۷۵	۴۴/۲±۹/۳ (۳۰-۶۰)	۴۵/۲±۱۰/۸ (۳۰-۶۵)		درصد کسر تخلیه بطنی،



◀ دیاگرام بالینی بیماران شرکت کننده در مطالعه اثرات دو روش بازتوانی قلبی و EECp بر پارامترهای بالینی و سطح نیتریک اکسید، اندوتلین ۱ و hs-CRP در بیماران عروق کرونری

جدول ۲: مقایسه متغیرهای مورد بررسی قبل از مداخله بین دو گروه

گروه B تعداد=۲۰ نفر	گروه A تعداد=۲۰ نفر	متغیر
		کلاس آنژین
۴(۲۰)	۱(۵)	I
۱۲(۶۰)	۱۱(۵۵)	II
۴(۲۰)	۸(۴۰)	III
-----	-----	IV
۶۶±۳/۷	۶۴/۹±۲/۳	نمره کل پرسشنامه SF36
۷۳±۴/۵	۷۱/۹±۴/۵	زیر مجموعه های SF36
۶۲/۵±۸	۵۸/۵±۳	کارکرد فیزیکی
۶۴/۹±۹/۸	۶۳/۱±۷/۶	سلامت فیزیکی
۶۱±۴/۱	۵۶/۶±۵/۱	مشکلات احساسی
۶۵/۴±۳	۶۵/۸±۴/۳	انرژی
۷۶/۸±۴/۱	۶۷/۵±۴/۱	احساس خوب بودن
۶۵±۳/۵	۷۲/۱±۴/۷	کارکرد اجتماعی
۶۰/۲±۴/۶	۶۳/۹±۳/۵	درد
۸/۲۸±۶/۴۹	۷/۸۷±۰/۹۹	سلامت عمومی
۵/۵۸±۴/۱۱	۷/۴۹±۲/۸۱	سطح نیتریک اکسید سرم
۱/۹۸±۰/۶	۱/۵۲±۰/۷	سطح اندوتلین ۱ سرم
		سطح hs-CRP

جدول ۳. مقایسه متغیرهای مورد بررسی بعد از مداخله بین دو گروه

متغیر	گروه A تعداد=۲۰ نفر	گروه B تعداد=۲۰ نفر	P value
کلاس آنژین			
I	۳ (۱۵٪)	۱۰ (۵۰٪)	
II	۱۶ (۸۰٪)	۹ (۴۵٪)	P=۰/۰۵
III	۱ (۵٪)	۱ (۵٪)	
IV			
نمره کل پرسشنامه SF۳۶	۶۵/۴±۳/۵	۶۹/۸±۳/۵	P=۰/۳۸
زیر مجموعه های SF۳۶			
کارکرد فیزیکی	۷۱/۶±۴/۴	۷۶/۸±۴/۵	P=۰/۴۲
سلامت فیزیکی	۵۸/۹±۷/۹	۶۳/۷±۸/۹	P=۰/۶۶
مشکلات احساسی	۶۴/۳±۷/۵	۷۵/۵±۳/۴	P=۰/۳۴
انرژی	۵۷/۸±۵/۶	۶۱/۸±۴/۲	P=۰/۵۸
احساس خوب بودن	۶۸/۴±۴/۲	۶۵±۳/۶	P=۰/۵۴
کارکرد اجتماعی	۶۶/۷±۳/۹	۷۷/۸±۴/۴	P=۰/۰۶
درد	۷۳/۸±۵	۷۱±۶/۴	P=۰/۸۳
سلامت عمومی	۶۱/۹±۳/۳	۶۶/۴±۴/۱	P=۰/۶۵
سطح نیتریک اکسید سرم	۸/۲۱±۱/۲۷	۸/۳۱±۶/۲۶	P=۰/۷۸
سطح آندوتلین اسرم	۵/۲۲±۰/۶	۴/۳۴±۳/۶۳	P=۰/۸۸
سطح hs-CRP	۱/۲۷±۰/۴	۱/۷۵±۰/۶	P=۰/۳۶

## بحث

یک ماه و یک سال بعد از شروع درمان دارای اختلاف معنی داری بودند (P=۰/۰۱۴ و P<۰/۰۰۱ و P=۰/۰۱) (۹).

برخلاف مطالعه فوق الذکر، در مطالعه ما تغییرات میزان کلی امتیاز پرسشنامه SF36 از لحاظ آماری معنی دار نبود (P=۰/۵۴)، بطوری که میانگین آن از ۶۴/۹±۳/۲ به ۶۵/۴±۳/۵ بعد از ۲۰ جلسه یک ساعته EECF رسیده بود. دلیل این امر را می توان با کمتر بودن تعداد جلسات EECF (۲۰ جلسه نسبت به ۳۵ جلسه مطالعه) و طول مدت پیگیری بیماران توجیه کرد. دلیل انتخاب ۲۰ جلسه مداخله در مطالعه ما، عدم امکانات کافی در بخش و همچنین پایلوت بودن مطالعه بود. در یک مطالعه انجام شده توسط Richar و همکاران در سال ۲۰۰۳ میلادی بر روی ۲۷۷ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب، نتایج نشان داد که در گروهی که بازتوانی قلبی بر روی آنها انجام شده میانگین سطح hs-CRP نسبت به گروه کنترل که بازتوانی قلبی دریافت نکرده اند، کاهش واضحی داشت (۱۰). مشابه مطالعه Casey، در مطالعه Richar هم میزان سرمی hs-CRP کاهش یافته بود که نتایج هر دو مطالعه در مورد مارکر التهابی فوق همسو با نتایج مطالعه ما بود. Milani و همکاران هم در سال ۲۰۰۳ میلادی در آمریکا مطالعه مشابهی با عنوان کاهش CRP به عنوان یکی از فاکتورهای التهابی بعد از بازتوانی قلبی و ورزش انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که تغییر برنامه زندگی (Life Style) مثل برنامه بازتوانی قلبی به مدت ۳ ماه بسیاری از ریسک فاکتورهای قلبی عروقی را کاهش می دهد. در این مطالعه اشاره شده است که صرف نظر از مصرف داروهای استاتیو و کاهش وزن در بیماران مبتلا به عروق کرونری قلب، برنامه های بازتوانی قلبی، میزان سرمی hs-CRP را بطور

بررسی مارکرهای التهابی در تشخیص احتمال بروز و پیگیری آترواسکلروز از اهمیت ویژه ای برخوردار است، چرا که اختلالات آنها از عوامل خطر ساز ایجاد کننده آترواسکلروز می باشد. در مطالعه ای که Casey و همکاران در سال ۲۰۰۸ میلادی در آمریکا انجام دادند، اثرات EECF بر روی سیتوکاین های التهابی و مولکول های چسبنده در بیماران با آنژین صدری مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) و پروتئین جذب کننده مونوسیت ۱ (Monocyte Chemoattractant Protein-1) در بیماران بعد از ۳۵ جلسه یک ساعته EECF از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۱) (۷). برخلاف مطالعه Casey در مطالعه ما بدلیل محدودیت هایی، از مارکرهای التهابی فقط hs-CRP بررسی شده بود که در این مورد میزان سرمی آن بعد از EECF و باز توانی قلبی کاهش یافته بود، ولی اختلاف آن به لحاظ آماری معنی دار نبود (P=۰/۳۶). در مطالعه Casey و همکاران نتیجه گیری شده است که ۳۵ جلسه یک ساعته EECF در بیماران عروق کرونری علامت دار می تواند منجر به کاهش بیو مارکرهای التهابی شود (۸). اسلامیان و همکاران هم در سال ۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز، اثرات درمانی فشارنده متناوب تقویت شده خارجی (EECF) در آنژین قلبی مقاوم به درمان در بیماران نامناسب برای اقدامات تهاجمی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که EECF یک روش مفید، موثر و در عین حال بی خطر برای بیماران مبتلا به آنژین های قلبی شدید و مقاوم به درمان دارویی که اقدامات تهاجمی مثل PCI و CABG مناسب نیستند، می باشد. در این مطالعه نتایج بدست آمده از پرسشنامه SF36 قبل از درمان،

تغییر ساختار، متابولیسم و بیان ژن تعدیل می کند (۱۴). Randy و همکاران در مطالعه ای دیگر در سال ۲۰۰۳ میلادی اثرات ۳۵ جلسه EECp بر گشاد کننده های شریانی را مورد بررسی قرار دادند که در این مطالعه این رویکرد باعث کاهش میزان در گردش بیو مارکرهاى التهابی مانند hs-CRP و کاهش اندوتلین ۱ و افزایش نیتریک اکسید در بیماران عروق کرونری شد. لذا از این مطالعه هم نتیجه گیری شده است که EECp در بیماران با ایسکمی قلبی اثرات ضد التهابی دارد (۱۵). در مطالعه ما هم تغییرات هر سه بیو مارکر هم راستا با این مطالعه بود ولی در بررسی مطالعات انجام گرفته در ایران، مطالعه مشابه مطالعه ما یافت نشد که در آن مستقیماً به مقایسه اثرات دو مدلته باز توانی قلبی و EECp بر پارامترهای بالینی بیماران عروق کرونری قلب یا نارسایی قلبی پرداخته شد. لذا امکان مقایسه کامل نتایج با مطالعه مشابه مقدور نشد.

حجم کم نمونه و کمتر بودن تعداد جلسات EECp (۲۰ جلسه نسبت به ۳۵ جلسه اکثر مطالعات) از محدودیت های مطالعه حاضر به شمار می آید، بنابراین توصیه می شود مطالعات آتی با طول مدت مناسب درمان به همراه پیگیری دراز مدت بر روی حجم زیاد بیماران انجام پذیرد.

### نتیجه گیری

در نمونه مورد مطالعه در هر دو گروه باز توانی قلبی و EECp بهبود کلاس آنژین و کیفیت زندگی بیماران عروق کرونری مشاهده شد. در این دو روش بهبود پارامترهای بیوشیمیایی، افزایش نیتریک اکسید، کاهش اندوتلین ۱ و کاهش hs-CRP، در این بیماران مشاهده شد، ولی هیچ گونه ارجحیتی در رویکرد درمانی نسبت به یکدیگر وجود نداشت.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از زحمات آقایان دکتر پورابراهیم و دکتر قهرمانزاده در آزمایشگاه پاتوبیولوژی دانش به دلیل تهیه و نگهداری کیت های آزمایشگاهی و آنالیز نمونه های سرمی و نیز پرسنل محترم بخش طب فیزیکی و توان بخشی بیمارستان مدنی به ویژه آقای دکتر هوشیار و سرکار خانم لیلی کاظمی باوایی جهت مشارکت در انجام EECp و سرکار خانم مریم آریاجو جهت مشارکت در باز توانی قلبی تشکر و قدردانی می نمایند.

### References

- Harchaoui K, Steeg W, Stroes E, Kuivenhoven J, Otvos J, Wareham N, et al. Low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 547-553.
- Lu W, Resnick H, Jablonski K, Jones K, Jain A, Howard J, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 16-23.
- Talebzade N, Hagdust A, Mirzazade A. Epidemiologic model of ischemic heart disease in Iran. *Payesh Journal* 2009; **8**: 163-170.
- Xiaohong H, Donghong L, Guifu W, Xiaolin C, Hong M, Zhimin D, et al. Enhanced external counter pulsation attenuates atherosclerosis progression through modulation of proinflammatory signal pathway. *American heart association* 2010; **30**: 773-780.
- Rifal N, Tracy R, Ridker M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein

معنی داری کاهش می دهد (۱۱). در مطالعه مشابه دیگر، اصلان آبادی و همکاران، اثرات درمانی فشارنده متناوب تقویت شده خارجی (EECP) در بیماران با نارسایی مزمن قلبی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه هم حاکی از آن است که EECp یک روش موثر و در عین حال بی خطر برای بهبود مسافت طی شده و افزایش قدرت فعالیت روزانه در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مقاوم به درمان دارویی می باشد، اما موجب افزایش قابل توجه کیفیت زندگی نمی گردد ( $P=0/10$ ) (۱۲). در مطالعه ما نیز در کل نمره پرسشنامه کیفیت زندگی و هر کدام از زیر مجموعه های آن افزایش وجود امتیاز وجود داشت ولی از نظر آماری معنی دار نبود. کلاس آنژین صدری (CCS) در مورد بیماران قبل از مداخله تقریباً یکسان بوده و تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نمی شد، ولی در دوره بعد از مداخله کلاس آنژینی در مورد بیماران تحت باز توانی نسبت به گروه EECp تمایل به معنی دار شدن داشت ( $P=0/05$ ). در مطالعه مشابه دیگر Edwards و همکاران در سال ۲۰۰۴ میلادی نشان دادند که ۱۲ هفته برنامه باز توانی قلبی استاندارد باعث بهبود عملکرد آندوتلیال می شود، که آن هم به نوبه خود باعث افزایش سطح نیترات و نیتريت پلازما می گردد (۱۳). در مطالعه ما نیز مشابه مطالعه Edwards سطح سرمی NO در گروه باز توانی قلبی افزایش یافت، که مقدار آن از  $8/28 \pm 6/49$  به  $7/87 \pm 0/99$  ng/L در گروه EECp و در گروه  $8/31 \pm 6/26$  ng/L به  $8/21 \pm 1/27$  ng/L افزایش یافت ولی باز اختلاف آن از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $P=0/78$ ). یک بررسی که توسط Mateen و همکاران در سال ۲۰۰۶ میلادی بر روی بیماران ایسکمیک قلبی بعد از ۳۶ جلسه EECp انجام شد، مشخص گردید که سطح سرمی NO در بیماران افزایش یافته و سطح آندوتلین کاهش می یابد. در این مطالعه نتیجه گیری شده است که این تغییرات به مدت سه ماه بعد از اتمام درمان معنی دار باقی مانده است (۶). هم راستا با نتایج مطالعه Mateen و همکاران، در مطالعه ما نیز میزان سرمی اندوتلین ۱ در هر دو گروه باز توانی و EECp کاهش یافته بود، (در گروه EECp از  $7/49 \pm 2/81$  به  $5/22 \pm 0/6$  ng/L و در گروه باز توانی قلبی از  $4/58 \pm 5/11$  به  $4/34 \pm 3/63$  ng/L) ولی میزان تغییرات آن در گروه EECp بیشتر از گروه باز توانی قلبی بود که علت آن را می توان با تغییر نیروهای همودینامیک مانند shear stress توسط EECp توجیه کرد که فانکشن سلولهای آندوتلیال را از طریق اثر متقابل اسکلت سلولی و عناصر شیمیایی و نهایتاً با

- assay. *Clinical Chemistry* 1999; **45**(12): 2136-2141.
6. Akhtar M, Wu G, Du ZH, ZHeng ZH, Michaels A. Effect of external counter pulsation (EECP) on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *American Journal of Cardiology* 2006; **98**: 28-30.
  7. Aslanabadi N, Salehi R, Alizadeh A, Eslamian F, Ahmadzadeh A, Taban MR. Effect of EECP in angina in patients who was not to invasive produre. *Urmia Medical Journal* 2011; **23**: 7-14.
  8. Casey D, Conti R, Calvin N, Choi Y, Khuddus M, Braith R. Effect of enhanced external counter pulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 300-302.
  9. Eslamian F, Aslanabadi N, Mahmoudian B, Shakouri SK. Therapeutic effects of enhanced external counter pulsation (EECP) on clinical symptoms, echocardiographic measurements, perfusion scan parameters and exercise tolerance test in coronary artery disease patients with refractory angina. *Int J Med Sci Public Health* 2013; **2**(2): 179-187.
  10. Paul M Rider. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cadiol* 2003; **92**: 17-22.
  11. Milani R, Lavie C, Mehra R. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise traing. *Am J Cardiol* 2004; **43**: 1056-1061.
  12. Aslanabadi N, Salehi R, Taban MR, Shakori K, Ahmadzadeh A. The therapeutic effects of enhanced external counter pulsation on chronic heart failure. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2012; **34**(2): 7-11.
  13. Edwards D, Schofield R, Lennon S, Pierce G, Nichols W, Braith R. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; **93**(5): 617-620.
  14. Urbich C, Stein M, Reisinger K, Kaufmann R, Dimmeler S, Gille J. Fluid shear stress-induced transcriptional activation of the vascular endothelial growth factor receptor-2 gene requires Sp1-dependent DNA binding. *FEBS Lett* 2003; **535**(1-3): 87-93.
  15. Randy B, Conti R, Nichols W, Choi C, Khuddus M, Beck D. Enhanced external counter pulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina. *Circulation* 2010; **122**: 1612-1620.