

БАБАК
Наталья Львовна

**ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ
ТЕЧЕНИЕ ИБС У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ
СТЕНТИРОВАНИЮ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор Дитятев Владимир Павлович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор Оранский Игорь Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор Смоленская Ольга Георгиевна

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «13» ИЮНЯ 2005 г. в «10⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д.208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3)

С диссертаци

Росздрава

(620028 г. Ек

Автореферат

Ученый сес

диссертаци

доктор мед

- а) тип с высокой вероятностью включения ИП,
б) тип с низкой вероятностью включения ИП.
3. При сравнительном анализе результатов ВЭМ-проб, Холтеровского (суточного) мониторирования, переносимости и отдаленных исходов процедуры стентирования в обеих группах показать оптимизирующий эффект ИП.
 4. Изучить зависимость отдаленных ангиографических и клинических исходов стентирования коронарных сосудов от выраженности ИП.
 5. Выделить группы риска, у которых стентирование с последующим развитием рестеноза резко ухудшает клиническое состояние.
 6. Оптимизировать схемы ведения больных до и после стентирования с использованием тренировки, моделирующей эффект ИП.

Научная новизна

Принято считать, что безболевая ишемия ухудшает прогноз заболевания, в то же время эпизоды безболевой ишемии теоретически способны реализовать эффект ИП.

Доказано, что с помощью серии нагрузок, каждая из которых завершается кратковременным эпизодом ишемии, можно моделировать ИП, улучшающее переносимость физических нагрузок и увеличивающее порог ишемии.

Изучено влияние нитроглицерина на выраженность ИП. Показано, что в результате приема НГ уменьшается кардиопротективный эффект ИП.

С помощью серийных физических нагрузок удалось разделить больных со стабильной стенокардией на две группы с разной вероятностью включения ИП.

В результате тщательного клинико-инструментального исследования показан оптимизирующий эффект ИП на течение ИБС у больных, подвергшихся стентированию коронарных сосудов.

Впервые показана возможность прогнозирования постпроцедурного течения ИБС с учетом данных о выраженности ИП. Доказано, что пациенты, демонстрирующие большую склонность к ИП, в случае развития рестеноза после стентирования коронарных сосудов имеют лучшие клинические результаты.

Доказано отсутствие связи между выраженностью ИП и частотой рестеноза, а также между отдаленными ангиографическими и клиническими исходами стентирования коронарных сосудов.

Впервые на основании выраженности ИП выделены две групп риска, у которых стентирование с последующим развитием рестеноза резко ухудшает клиническое состояние.

Впервые разработаны рекомендации к практическому использованию феномена ИП, воспроизводимого серией физических нагрузок, для оптимизации течения ИБС до и после стентирования.

Практическая значимость

На основании изучения влияния ИП на течение ИБС разработаны принципы использования серийной физической нагрузки для оптимизации ведения больных до и после стентирования коронарных артерий. На основании ВЭМ-пробы, проведенной перед стентированием, можно прогнозировать течение заболевания в случае развития рестеноза в отдаленный период. Сформулированы критерии выделения групп повышенного риска по развитию инфаркта миокарда и нестабильному течению заболевания после стентирования коронарных артерий в случае развития рестеноза.

Феномен ИП, воспроизводимый серией физических нагрузок, может быть использован для оптимизации лечения ИБС до и после стентирования. Практически повсеместное использование ВЭМ-проб в кардиологических клиниках делает возможным широкое внедрение метода серийной физической нагрузки без дополнительных материальных вложений.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 6 работ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по кардиологии Уральской государственной медицинской академии (06.04.2005), на X юбилейной международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые информационные технологии в медицине и экологии» (июнь, 2002), на Третьей международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук РФ на секции «Медицинская инженерия» (октябрь, 2004).

Внедрение результатов исследования

Разработанные в ходе исследования методики:

1. методика определения склонности к ИП у пациентов с диагнозом: ИБС стабильная стенокардия напряжения при помощи серийной физической нагрузки;
2. методика выделения среди пациентов, подвергающихся стентированию, групп с повышенным риском нестабильного течения заболевания и/или развития инфаркта миокарда в случае развития рестеноза;

3. методика ведения больных до и после стентирования с использованием серийных физических нагрузок, стабилизирующих состояние пациентов

– внедрены в практику Свердловского Областного Центра Сердца и Сосудов на базе ОКБ № 1 г. Екатеринбурга.

Теоретические материалы и практические результаты, изложенные в диссертации, используются в преподавании клинической кардиологии на кафедре терапии ФПК и ПП УРМА.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методы исследования и клиническая характеристика анализируемых групп больных», главы «Полученные результаты», обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы включает 26 отечественных и 110 зарубежных источников.

Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками и фотографиями. Приведено 6 клинических примеров.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, у которых типичные ишемические смещения сегмента ST на ЭКГ предшествуют (или совпадают) с появлением ангинозных болей наиболее склонны к ИП.
2. ИП у больных ИБС можно моделировать путем выполнения серийных физических нагрузок, позволяющих оптимизировать течение заболевания у больных ИБС, подвергшихся стентированию коронарных артерий.
3. Нитроглицерин уменьшает кардиопротективный эффект ИП у пациентов с ИБС.
4. Сниженная склонность к ИП может служить предиктором нестабильного течения заболевания и/или развития инфаркта миокарда в случае развития рестеноза у больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий.
5. Несмотря на отсутствие связи между выраженностью ИП и частотой рестеноза, пациенты со склонностью к ИП и с возникновением рестеноза после стентирования имеют лучшие клинические результаты в пострестенозическом периоде.
6. Модель ИП, реализуемая серией физических нагрузок, может быть рекомендована для оптимизации течения ИБС до и после стентирования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика групп больных, методы исследования и лечения

Для решения задач исследования, включающих изучение возможности моделирования феномена ИП у пациентов, страдающих ИБС со стабильной стенокардией напряжения, и влияния этого феномена на клиническое течение заболевания после операции стентирования коронарных сосудов использовались клинической осмотр, клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Исследование проводилось с 2001 по 2004 г. на кафедре терапии ФПК и ПП (заведующая кафедрой – д.м.н., проф. Е.Д.Рождественская) Уральской государственной медицинской академии (ректор – член-корреспондент РАМН, проф. А.П. Ястребов) на базе Областного Центра Сердца и Сосудов (руководитель – к.м.н. Э.М. Идов) Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга (главный врач – заслуженный врач РФ Е.В. Самборский).

Данная работа одобрена комитетом по этике научных исследований ОКБ № 1 (протокол № 32 от 21.04.2004).

Методика проведения и способ включения больных в исследование

В течение периода исследования наблюдалось 208 пациентов: 196 человек со стенокардией напряжения 1-3 функционального класса и подтвержденными с помощью КАГ гемодинамически значимыми дискретными стенозами (75% и более) 1-2 коронарных артерий, а также 12 человек без клиники стенокардии с отрицательной ВЭМ-пробой и с субтотальным стенозом ПНА по данным КАГ.

В сплошное исследование были включены пациенты, находящиеся в кардиологическом отделении (зав. отд. А.И. Иофин) Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга в период с 1 сентября 2000 г. по 1 марта 2004 г., которым была проведена КАГ и коллегиально (кардиохирург, врач-интервенционист, лечащий врач) принято решение о проведении стентирования 1-2 коронарных сосудов. Всем больным проведена ВЭМ-проба, используемая в качестве скринингового исследования, на предмет выявления выраженности феномена ИП.

Схема проведения серийной физической нагрузки, воспроизводящей ИП

Методика воспроизведения ИП заключалась в проведении ВЭМ-пробы по стандартному протоколу с нагрузкой, непрерывно и постепенно нарастающей до появления коронарных болей и/или типичных ЭКГ-признаков ишемии. Затем больному предлагалось отдохнуть до

восстановления ЭКГ и исчезновения болей. После чего проба повторялась так, как было описано выше, еще 2 раза с интервалом 2-10 минут в зависимости от времени восстановления клинических и ЭКГ-признаков ишемии. Нитроглицерин не использовался. Таким образом, моделировалась ишемия-реперфузия, реализующая эффект ИП. Подобный вариант нагрузочного тестирования можно считать адекватной моделью ИП, реализующей ишемический тренинг миокарда и улучшающей переносимость физических нагрузок.

Феномен ИП у больных, страдающих ИБС может быть выражен в разной степени, в зависимости от которой больные распределены в 2 группы:

1. Пациенты, у которых по данным ВЭМ-пробы и Холтеровского (суточного) мониторирования ишемические изменения на ЭКГ опережают появление болей в грудной клетке или совпадают с ними. Они имеют безболевою ишемию, в силу чего переносят большие физические нагрузки, реже принимают нитроглицерин, и наиболее склонны к ИП. В исследовании таких пациентов было 118.
2. Пациенты, у которых по данным ВЭМ-пробы типичные ангинозные приступы опережают появление ишемических изменений на ЭКГ, или такие изменения вообще отсутствуют. Такие пациенты гораздо менее склонны к ИП, каждая ишемическая атака у них сопровождается болью. Они стремятся избегать физических нагрузок и чаще принимают нитроглицерин. В исследовании таких пациентов было 78.

Отдельную группу составили 12 человек (из них 1 женщина и 11 мужчин в возрасте от 48 до 56 лет), имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии. В анамнезе у 7 был инфаркт миокарда без зубца Q. В постинфарктном периоде — отрицательная ВЭМ-проба и отсутствие клиники стенокардии. Учитывая, что у этой группы пациентов высок риск развития ИМ с зубцом Q и с большим объемом поражения миокарда, а также высок риск жизнеопасных аритмий, коллегиально с кардиохирургом и врачом ангиографического центра принято было решение о стентировании ПНА.

ВЭМ-проба в динамике проводилась автором на аппаратах ВЭ-05 «Ритм» (Украина) и EM 840 (Siemens, Германия). Регистрация ЭКГ при этом осуществлялось на аппарате ЭКГ Sicard 460. Диагностически сложные случаи консультированы к.м.н. А.И. Коряковым. При этом давалась субмаксимальная физическая нагрузка с использованием нормативов ЧСС при максимальной и субмаксимальной физических нагрузках предложенных Andersen и соавт. (1970 г.) и рекомендованных к применению Комитетом экспертов ВОЗ.

Статистически достоверных различий по полу, возрасту, давности заболевания, факторам риска, ФВ ЛЖ%, стенокардии напряжения на момент стентирования степени, протяженности, локализации стеноза не выявлено.

Всем пациентам имплантировались стенты одной фирмы с помощью прямого стентирования.

Таким образом, были подобраны однородные группы, единственным отличием которых был тип реакции на физическую нагрузку.

Критерии исключения

В исследование не включались лица:

1. С нестабильной стенокардией и ОКС.
2. С выраженным метаболическими нарушениями (инсулинозависимый сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, высокий уровень холестерина — выше 12 ммоль/л, хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность).
3. С отсутствующим динамическим клиническим и ангиографическим контролем.
4. С многососудистым (3 и более) поражением коронарного русла.
5. Пациенты с противопоказаниями к проведению ВЭМ-пробы.

Стабильная стенокардия оценивалась по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS) (L. Samraeu, 1976), недостаточность кровообращения по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), гипертоническую болезнь классифицировали по уровню повышения АД в соответствии с классификацией ВОЗ (IX пересмотр).

Для оценки липидного профиля определялся уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекс атерогенности (ИА).

При первичном осмотре оценивались клинико-anamnestические данные. Биохимическое исследование крови проводилось в биохимической лаборатории ОКБ№1 (научный руководитель д.м.н. Базарный В.В.). Определение уровней общего холестерина (J. Siedel, 1983), триглицеридов (С.А. Burtis, 1996) проводилось ферментативным методом с использованием наборов Liquick Cor-CHOL 60, кат. No 2-204, Liquick Cor-CHOL 120, кат. No 2-205, CORMAY HDL, кат. No 2-053, Liquick Cor-TG 60, кат. No 2-253, Liquick Cor-TG 120, кат. No 2-254 фирмы CORMAY, г. Люблин.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ с компьютерной обработкой осуществлялось автором в кардиологическом отделении ОКБ № 1 (зав. отделением А.И. Иофин). В диагностически сложных случаях результаты мониторирования ЭКГ консультировались зав. кардиологическим отделением А.И. Иофиным и врачом к.м.н. А.И. Коряковым.

С этой целью использовались трехканальная система «RT 1000 Holter Recorder Quick Reference» фирмы «Circadian» (США)

Трансторакальная Эхо-КГ проводилась на аппарате Toshiba SSA – 270А с электронным датчиком 3,5 МГц (врачами к.м.н. В.В. Кочмашевой, С.В. Сухаревой). Оценку сократительной функции миокарда проводили с

учетом рекомендаций Американского общества Эхо-КГ и рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной Эхо-КГ Американского общества Эхо-КГ (Н. Шиллер, М. Оипов, 1993).

КАГ у всех больных проводили по стандартной методике Judkins (1967). Использовались ангиографические комплексы Simens HICOR (Германия), Phillips Integris (Голландия). Для визуализации коронарных артерий использовались стандартные проекции. По данным КАГ оценивалась не только степень стеноза, но и базовый диаметр сентируемой артерии. Длина поражения, характер кровотока по коронарной артерии в соответствии с классификацией TIMI (P.J. Scanlon, 1999), рентгеноморфология стеноза (тип А, В1, В2, С) – в соответствии с классификацией АСС/АНА (Т.Т. Ryan, 1993).

Математическую обработку результатов проводили на компьютере Pentium IV с применением программ «Primer of Biostatistic: Version 4.03 by Stanton A. Glantz» и «Microsoft® Excel 2002», а также с помощью программного обеспечения станции «Easy Vision».

Процедура эндоваскулярных вмешательств

До проведения стентирования пациент был детально информирован о предстоящем вмешательстве. В целях снижения риска острых тромботических осложнений пациентам минимум за 72 часа назначались дезагреганты: аспирин 300мг/сутки и клопидогрель 75 мг/сутки. После имплантации простых («непокрытых стентов» — аспирин (300 мг/сутки), и клопидогрель (75 мг/сутки) назначались минимум в течение 1 месяца. Всем пациентам проведено прямое (без предилатации) стентирование стентами одной фирмы BX Velocity™ (Cordis, Johnson & Johnson), Sonic™ (Cordis, Johnson & Johnson).

Наблюдение в ближайший и отдаленный период после стентирования

Наблюдения за пациентами проводились в течение 1 года. Больные были информированы о том, что они включены в исследование «Влияние ишемического прекодиционирования на клиническое течение ИБС у больных со стабильной стенокардия напряжения, подвергшихся стентированию коронарных сосудов».

За этот период состоялось 4 визита.

1 визит: после проведения КАГ, на которой выявлены изменения коронарных артерий и пациенту предложено в плановом порядке проведение стентирования коронарного сосуда. Проведена ВЭМ- проба, с помощью которой отработана индивидуально для каждого пациента схема серийной физической нагрузки, и определена выраженность проявления ИП. После выписки из стационара пациент придерживался выработанной схемы серийной физической нагрузки.

2 визит: совпадает с госпитализацией в стационар. Перед проведением процедуры стентирования за 1 день проводилась ВЭМ-проба, на которой трижды давалась нагрузка. После операции стентирования и выписки из стационара пациент придерживался рекомендаций по приёму медикаментов и физическим нагрузкам. Чаще рекомендовалась ходьба в среднем темпе, непрерывная, до 3 км один раз в день.

3 визит: через 1 месяц после стентирования коронарного сосуда. Выявлялось клиническое состояние пациента и проводилась ВЭМ-проба, контролировались показатели свертываемости крови, по результатам которых титровалась доза применяемых препаратов.

4 визит: совпадал с повторной госпитализацией в стационар через 6-12 месяцев в зависимости от самочувствия больного. Проводилась ВЭМ-проба и контрольная КАГ, по результатам которой были даны рекомендации и выработана дальнейшая тактика ведения больного.

Терапия статинами проводилась вне зависимости от уровня ХС на протяжении всего периода наблюдения. Статистически достоверных отличий по уровню ХС в группах на протяжении всего периода наблюдения не выявлено

За конечные точки в исследовании были приняты:

- 1) ангиографически выявленный рестеноз в стенте >50%;
- 2) рецидив клиники стенокардии;
- 3) инфаркт миокарда.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непарный критерий Стьюдента, при сравнении долей в двух выборках — z-критерий. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность.

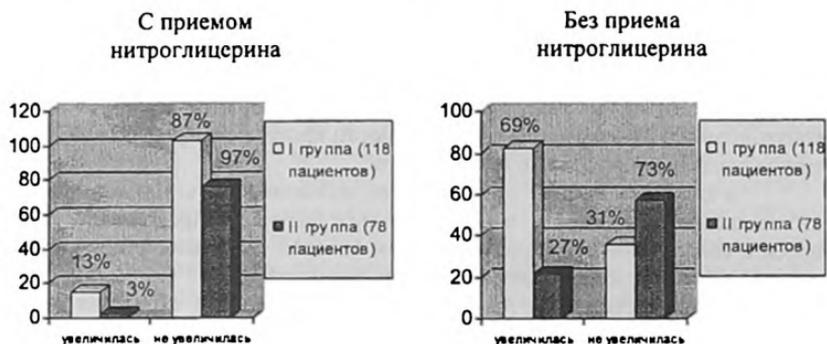
Различия считались достоверными при значении вероятности ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования и обсуждение данных ВЭМ-пробы

Для уточнения влияния НГ (широко используемого препарата при поведении ВЭМ-пробы) на реализацию ИП у каждого пациента перед включением его в ту или иную группу проводились скриннинговые ВЭМ-пробы с приемом НГ и без него. Пробы проводились в разные дни и подготовка к ним была однотипна.

Динамика толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) в различных группах пациентов к третьей нагрузочной пробе



Как видно из результатов исследования, НГ нивелирует в большинстве случаев эффект ИП. Это доказывается тем, что если серийная ВЭМ-проба проводилась с приемом НГ, то прирост ТФН оказался незначительным и составил 13% и 3% в 1 и 2 группах соответственно, хотя разница между двумя группами была достоверна ($P=0,028$). При проведении серийной ВЭМ-пробы без приема НГ прирост ТФН был выше в обеих группах, причем в 1 группе он составил 69%, а во 2 группе — 27% ($P<0,001$).

Прирост ТФН после серии нагрузок без приема НГ можно объяснить следующим образом: во время приема НГ коронарные сосуды расширяются, увеличивается приток оксигенированной крови, укорачивается за счет этого период ишемии, и метаболизм миокарда не успевает переключиться на анаэробный путь. Без приема НГ период ишемии миокарда удлиняется, в особенности если следует серия ишемических атак, и за это время метаболизм миокарда перестраивается, запускается выброс аденозина, каскад киназных реакций и открытие К-АТФ-зависимых каналов, то есть, имитируется феномен ИП.

Интересным оказался и тот факт, что с помощью серии нагрузок, каждая из которых завершается кратковременным эпизодом ишемии, можно моделировать феномен ИП. Это доказывается тем, что после серии нагрузок, моделирующих ИП, наблюдается увеличение ТФН, которое сопровождается меньшей продолжительностью ишемической боли, уменьшением восстановительного периода с 420 ± 23 до 240 ± 26 секунд ($P<0,001$), меньшей степенью депрессии сегмента ST в обеих группах с $2,1\pm 0,8$ до $1,2\pm 0,2$ мм ($P<0,001$), увеличивается средняя максимальная мощность нагрузки (Вт) с $75,8\pm 10,6$ до $99,3\pm 11,2$ Вт ($P<0,001$), и, соответственно, увеличивается продолжительность нагрузки с 240 ± 84 до 368 ± 95 секунд ($P<0,001$).

Учитывая, что физическая нагрузка является неотъемлемой частью жизни любого человека, в том числе и страдающего ИБС со стабильной стенокардией, предполагаемую возможность моделировать ИП, уменьшающее риск развития нестабильных состояний, можно считать актуальной. А тот факт, что моделирование ИП возможно с помощью несложной серии физических нагрузок, подобранных для каждого пациента индивидуально с помощью стандартной ВЭМ-пробы, делает этот метод доступным для широкого применения.

Обсуждение результатов Холтеровского (суточного) мониторинга (ХМ)

63 пациентам проведено ХМ с использованием серийной физической нагрузки (СФН). При этом оценивались ишемические смещения сегмента ST до и после ишемического тренинга.

При анализе данных этого метода исследования (табл.1), выясняется, что после серии физических нагрузок, имитирующих феномен ИП, улучшаются все показатели ишемии миокарда: общее количество эпизодов ишемии у всех пациентов до серии физических нагрузок было значительно выше — 405 (70,6%) по сравнению с количеством эпизодов ишемии у этой же совокупности пациентов после серии физических нагрузок — 168 (29,4%). Среднее количество эпизодов ишемии у больного до серии физических нагрузок ($6,75 \pm 2,5$) также превышало почти в 3 раза среднее количество эпизодов ишемии после ишемического тренинга ($2,8 \pm 1,8$), различия достоверны ($P < 0,001$). Средняя продолжительность эпизода ишемии до серии физических нагрузок (около 9 минут) меньше продолжительности эпизода ишемии после ИП (около 4 минут) ($P < 0,001$). Депрессия сегмента ST достоверно уменьшалась после серии физических нагрузок ($P < 0,001$) с $0,294 \pm 0,0052$ до $0,108 \pm 0,0042$ мВ.

Прослеживается закономерное увеличение пороговой ЧСС, при которой развивается приступ стенокардии, с 104 до 134 ударов в минуту после серии физических нагрузок ($P < 0,001$). Увеличивается и максимальная ЧСС во время приступа стенокардии со 120 до 149 ударов в минуту после серийной нагрузки.

При анализе суточного мониторинга отмечено также достоверное снижение общего количества эпизодов безболевой ишемии ($n=124$) с 79% до 21% и среднего количества эпизодов безболевой ишемии у пациентов ($P < 0,001$) после ишемического тренинга.

Все эти показатели свидетельствуют о том, что ИП, вызванное серийной нагрузкой, повышает ТФН, уменьшает степень ишемии (как сопровождающихся болью, так и безболевых).

Предположение о том, что ИП благоприятно влияет на клиническое течение ИБС подтверждено и тем, что после ежедневно проводимой серии

ФН через несколько месяцев отмечается достоверное снижение потребления НГ в обеих группах ($P < 0,05$).

Таблица 1

Данные холтеровского мониторинга ЭКГ у больных 1 группы
(количество эпизодов ишемии 573, количество пациентов — 63)

	Эпизоды ишемии до СФН, n=405 (70,6%)	Эпизоды ишемии после СФН, n=168 (29,4%)	P
Среднее количество эпизодов ишемии у пациента	6,75±2,5	2,8±1,8	<0,001
Средняя продолжительность эпизода ишемии (мин)	8,94±0,36	4,06±0,31	<0,001
Депрессия сегмента ST (мВ)	0,294±0,0052	0,108±0,0042	<0,001
Пороговая ЧСС (уд/мин)	104,3±10,6	134,3±10,4	<0,001
Максимальная ЧСС (уд/мин)	120,6±5,8	148,9±3,5	<0,001
Общее количество эпизодов безболевого ишемии (n=124)	98 (79%)	26 (21%)	
Среднее количество эпизодов безболевого ишемии у пациента	1,6±0,21	0,4±0,17	<0,001

В 1-ой группе потребление нитроглицерина было изначально меньше, некоторые из больных принимали НГ только в утренние часы после начала физической активности. В среднем уменьшение составило с 6,4±2,7 до 3,2±2,1 таблеток ($P < 0,001$). Во 2-й группе прием НГ был чаще, хотя и в этой группе после ежедневно проводимой серийной физической нагрузки отмечено достоверное снижение потребления НГ с 12,3±4,4 до 10,9±3,6 таблеток в сутки ($P = 0,031$). В обеих группах отмечалась стабилизация состояния. В наблюдаемых группах не было госпитализаций по поводу ОКС.

Обсуждение результатов переносимости процедуры стентирования коронарных артерий

При сравнении переносимости процедуры стентирования также прослеживались закономерные отличия в двух группах. В группе пациентов с большей эффективностью ишемического тренинга переносимость интервенционных исследований и стентирования коронарных сосудов была лучше. Оценивались следующие жизнеопасные осложнения: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, а-в и с-а блокады с ЧСС < 37, ангинозный статус с признаками повреждения на ЭКГ, депрессия гемодинамики с признаками кардиогенного шока. Пациенты 1-ой группы лучше переносили интервенционные вмешательства. В этой группе (n=118

больных) при проведении коронарного стентирования зарегистрировано всего 12 случаев (10,1%) жизнеопасных осложнений. Во 2 группе (n=78 больных) регистрировалось 32 случая (41%) жизнеопасных осложнений. Различия по частоте осложнений во время проведения процедуры стентирования статистически достоверны ($P < 0,001$). Всем больным с осложнениями была оказана экстренная реанимационная помощь. Летальных случаев при проведении стентирования в двух группах не было.

В группе больных (12 человек) с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствующей клиникой стенокардии переносимость процедуры стентирования была хорошая, эпизодов ишемии и жизнеопасных аритмий не зафиксировано.

Таким образом, сама процедура стентирования есть модель ишемического прекодиционирования, так как в процессе интервенции происходит чередование обструкции или спазма коронарной артерии (например, введение проводника в полость сосуда, вызывающего спазм артерии, баллона с его последующим раздуванием, полностью окклюзирующим просвет артерии, а также непосредственная установка стента, на короткое время вызывающая обструкцию коронарной артерии) и восстановления кровотока по коронарному сосуду. Те пациенты, у которых в силу анатомо-физиологических особенностей (отсутствие коллатералей, наличие безболевого ишемии и т.д.) сердце в большей степени подготовлено к ишемии, переносят дополнительные нагрузки ишемией лучше, чем пациенты не склонные к ИП.

После выписки из стационара больные придерживались однотипных рекомендаций по физическим нагрузкам (ходьба до 3 км непрерывно, ежедневно) и медикаментозной поддержке (деагреганты, статины обязательно, ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты Са, нитраты – по потребности).

Результаты стентирования по данным КАГ

При анализе результатов стентирования выяснилось, что достоверных отличий по частоте развития рестеноза не наблюдалось: 1 группа – 45 случаев (38%), 2 группа – 34 случая (44%). Разница в двух группах недостоверна ($P = 0,491$).

Высокий процент рестеноза в нашей клинике в обеих группах пациентов объясняется не техническими причинами (стентирование имело хорошие ангиографические и клинические результаты) а тем, что:

1. использовались стенты без покрытия;
2. отдаленный результат о наличии рестеноза определялся не по клиническим данным (возобновление приступов стенокардии), а только по результатам КАГ.

Не зафиксировано также достоверных отличий в 1-ой и 2-ой группах по степени рестеноза ($P > 0,05$).

Отсутствие разницы в проценте рестеноза и степени рестеноза в двух группах, очевидно, объясняется причинами, лежащими вне сферы влияния феномена ИП. Скорее всего, избыточная пролиферация эндотелия обусловлена иными механизмами, рассмотрение которых выходит за рамки данной работы.

Таким образом, влияние ИП на рестеноз не обнаружено. Но отсутствие различий касается только ангиографических данных.

Результаты стентирования по клиническим данным

Клинические исходы стентирования были разными и достоверно отличались друг от друга.

При сравнительной оценке пациентов двух групп нужно отметить следующее:

1. при рестенозе наличие стенокардии в первой группе (n=45) отметили 17 человек (38%) больных, в то время как во второй группе (n=34) – 32 человека (94%) (P<0,001);
2. при этом отрицательную ВЭМ-пробу продемонстрировали 28 пациентов (62%) пациентов 1 группы (n=45) по сравнению с 2 пациентами (6%) больных второй группы (n=34) (P<0,001);
3. конечная точка — риск развития инфаркта миокарда – также достоверно выше во второй группе (n=34) – 8 больных (25%) по сравнению с 2 больными (4%) первой группы (n=45) (P=0,016).

Как видно из рис.2, в целом, улучшение после стентирования, окончившимся рестенозом, в 1-ой группе продемонстрировали 75,5% (34 больных). Это были пациенты как с отрицательной ВЭМ-пробой 62,2% (28 больных), так и пациенты, отметившие увеличение ТФН с понижением ФК стенокардии 13,3% (6 больных).

Таблица 2

Наличие стенокардии и случаев инфаркта миокарда у пациентов с рестенозами после стентирования

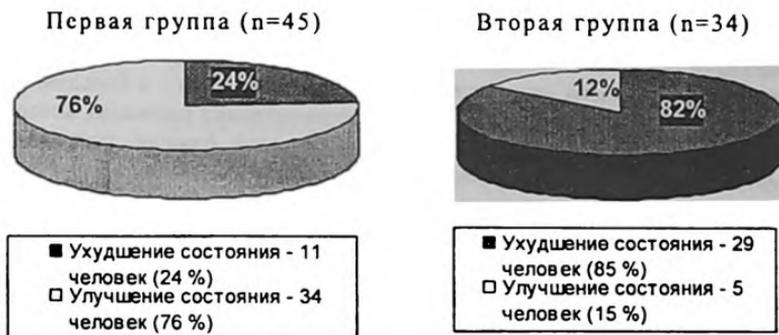
	Группа 1 n=45	Группа 2 n=34	P
Наличие стенокардии	17 (38%)	32 (94%)	<0,001
ВЭМ-проба отрицательная	28 (62%)	2 (6%)	<0,001
ВЭМ-проба положительная (сомнительная): типичный болевой синдром и/или ишемия по ЭКГ	11 (24%)	32 (94%)	<0,001
из них отметили повышение ФК	5 (11%)	29 (85%)	<0,001
Случаи ИМ	n=2 (4%)	n=8 (25%)	0,016
без зубца Q	2 (4%)	7 (22%)	0,035
с зубцом Q	0	1 (3%)	0,67

Во 2-ой группе клиническая картина у больных с рестенозами отличалась. Улучшение отметили только 14,7% (5 больных). Из них 5,9% (2 человека) с отрицательной ВЭМ-пробой и 8,8% (3 больных) с понижением ФК стенокардии.

Эти группы не различались по выраженности рестеноза.

Рисунок 2

Сравнительная характеристика клинического состояния больных после стентирования коронарных артерий с последующим развитием рестеноза (по данным опроса)



При сравнительной оценке этих данных клиническое течение ИБС у больных с рестенозами после стентирования коронарных артерий достоверно лучше ($P < 0,001$) у пациентов 1 группы.

В целом, анализируя всех пациентов двух групп (196 человек), подвергшихся стентированию, можно с уверенностью сказать, что операция стентирования коронарных сосудов улучшила состояние 158 пациентам – 80,6% (117 человек без развития рестеноза – 60% и 41 человек с развитием рестеноза – 20,6%).

В остальных 38 больных (19,4%) после операции стентирования коронарных сосудов отмечалось ухудшение состояния. Все эти пациенты с развитием рестенозов.

Таким образом, стентирование благоприятно влияет на клиническое состояние пациентов как с развитием рестеноза, так и без него. Но вероятность ухудшения состояния во 2-ой группе пациентов значительно выше.

Особый интерес представляет группа больных, имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии. Таких пациентов в исследовании было 12 человек. В анамнезе у 7 был инфаркт миокарда без зубца Q. В отдаленный послеоперационный

период рестеноз развился у 5 больных, причем у 3 пациентов с появлением клиники стенокардии 3 ФК, подтвержденной с помощью ВЭМ-пробы, у одного – повторный ИМ без зубца Q и лишь один отметил отсутствие клиники стенокардии с отрицательной ВЭМ-пробой. И эта группа пациентов может рассматриваться как группа риска при стентировании.

Все эти данные можно объяснить с позиции существования феномена ИП. При постепенном развитии и росте бляшки в течение нескольких лет, метаболизм миокарда приспосабливается к условиям хронической ишемии. В ответ на нагрузку миокард отвечает реакциями, вызывающими эффект ИП.

Поэтому у пациентов этой группы не возникает приступов стенокардии и ТФН высокая. После восстановления полного кровотока в системе ПНА происходит обратный процесс — переход к нормальному метаболизму в условиях достаточного количества кислорода, утрачивается в большей или меньшей степени способность к ИП. При возникновении рестеноза, который в отличие от окклюзирующей атеросклеротической бляшки, растущей в течение нескольких лет, возникает достаточно быстро в течение нескольких месяцев, метаболизм миокарда просто не успевает приспособиться к условиям ишемии. Отсюда и возникновение клиники стенокардии, которой не было ранее.

Можно оценивать результат стентирования по анатомическим (ангиографическим) и клиническим критериям. Ангиографических различий в двух группах не выявлено. Но клинически лучше результаты у больных, подверженных в большей степени ИП. Таким образом, ИП можно считать существенным фактором адаптации у больных, перенесших операцию стентирования коронарных сосудов. Хотя ИП не препятствует рестенозу, но улучшает клинический исход стентирования.

Любая технология использует естественные, природные процессы, но ставит их в контролируемые рамки. Так, ИП оказывается одним из естественных адаптивных механизмов, который может найти своё место в современной технологии лечения больных ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Серийная нагрузочная проба может служить достаточно эффективной моделью ишемического прекондиционирования. При этом прием нитроглицерина нивелирует феномен ИП.
2. Пациенты, с более выраженной склонностью к ИП лучше переносят процедуры стентирования и имеют меньше пери- и постпроцедурных осложнений ($P < 0,001$).
3. Отсутствие болей после стентирования не может служить признаком отсутствия рестеноза, поэтому всем пациентам должна проводиться контрольная КАГ.
4. Не влияя на частоту рестеноза ($P = 0,491$), ИП улучшает клинические исходы стентирования коронарных сосудов ($P < 0,001$).

- Отсутствие склонности к ИП, выявленное до стентирования с помощью стандартной ВЭМ-пробы, служит критерием риска развития инфаркта миокарда и нестабильного течения заболевания после стентирования коронарных артерий в случае развития рестеноза ($P=0,016$).
- Группой риска следует считать также больных, имеющих субтотальные, гемодинамически значимые стенозы ПНА без развития коллатерального кровообращения с отрицательной ВЭМ-пробой и отсутствием клиники стенокардии.
- Схема серийной физической нагрузки, проводимой пациентом ежедневно, наряду с медикаментозной поддержкой, служит дополнительным фактором улучшения качества жизни у больных ИБС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Перед планируемой процедурой стентирования коронарных сосудов необходимо проводить ВЭМ-пробу на предмет выявления эпизодов безболевых и болевых ЭКГ-признаков ишемии, как предиктора ИП.
- По результатам ВЭМ-пробы можно выделить группу риска больных, у которых дальнейшее течение заболевания в случае развития рестеноза после стентирования, может принять нестабильное течение и осложниться развитием инфаркта миокарда.
- Группой риска могут рассматриваться 2 категории больных с подтвержденными с помощью КАГ гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий:
 - пациенты, у которых при проведении ВЭМ-пробы клинически выявлена стенокардия напряжения при отсутствии ЭКГ-признаков ишемии;
 - пациенты, у которых отсутствуют приступы стенокардии и получен отрицательный результат при проведении ВЭМ-пробы.
- Пациентам группы риска в случае развития рестеноза при локализации поражения в ПНА следует предлагать операцию аортокоронарного шунтирования, а при развитии рестеноза в стенте ПКА или ЛОА имплантировать стенты с покрытием, препятствующим пролиферации эндотелия.
- Оптимальный протокол серийной физической нагрузки, подобранный врачом индивидуально для каждого пациента, представляет собой 2-3-кратную нагрузку порогового уровня, чередующуюся с отдыхом до полного купирования болевых ощущений. Серийную физическую нагрузку наряду со стандартной медикаментозной поддержкой рекомендуется использовать как дополнительный фактор стабильного течения заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бабак Н.Л. Серийная физическая нагрузка как модель механизма ишемического preconditionирования: первые результаты и перспективы [Текст] / Н.Л. Бабак // Вестник Первой областной клинической больницы г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2002. – № 3-4. – С. 22-23.
2. Бабак Н.Л. Возможность моделирования ишемического preconditionирования серий физическими нагрузками [Текст] / Н.Л. Бабак, В.П. Дитятев // Новые информационные технологии в медицине и экологии: труды X юбилейной международной конференции и дискуссионного научного клуба. Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 1-10 июня 2002. – 2002. – С. 263.
3. Бабак Н.Л. Эффект preconditionирования у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Н.Л. Бабак, В.П. Дитятев // От исследований к клинической практике: сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 8-11 октября 2002. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 28.
4. Бабак Н.Л. Ишемическое preconditionирование как возможный фактор профилактики рестеноза после коронарной интервенции [Текст] / Н.Л. Бабак, В.П. Дитятев // Сердечно-сосудистые заболевания: тезисы докладов и сообщений IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 18-21 ноября 2003: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 77.
5. Первый опыт интервенционных вмешательств у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / С.Д. Чернышов, Ю.В. Шилко, Л.В. Кардапольцев, Н.Л. Бабак // Сердечно-сосудистые заболевания: тезисы докладов и сообщений X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 10-13 ноября 2004: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 11. – С. 83.
6. Бабак Н.Л. Ишемическое preconditionирование как один из факторов улучшения качества жизни у больных ИБС [Текст] / Н.Л. Бабак, В.П. Дитятев, Е.Д. Рождественская // На передовых рубежах науки и инженерного творчества: труды третьей международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова, часть 2: Вестник УГТУ-УПИ. – Екатеринбург, 2004. – № 15 (45). – С. 247-249.

Список сокращений

- АНА/АСС – Американская Ассоциация Сердца
АКШ – операция аортокоронарного шунтирования
ВЭМ – велоэргометрия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИП – ишемическое прекондиционирование
КАГ – коронароангиография
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛОА – левая огибающая коронарная артерия
НГ – нитроглицерин
ОА – огибающая артерия
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
СФН – серийная физическая нагрузка
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам
ФК – функциональный класс стенокардии
ФН – физическая нагрузка
ХМ – Холтеровское мониторирование
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

БАБАК
Наталья Львовна

**ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ
ТЕЧЕНИЕ ИБС У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ
СТЕНТИРОВАНИЮ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ**

14.00.06

АВТОРЕФЕРАТ