

3. Комаров В.Т. Диагностика и лечение вторичного антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке // Терапевтический архив. – 1998. - №8. – С. 65-66.
4. Ключкина Н.Г., Котельникова Г.П., Насонов Е.Л., Алекберова З.С. Кардиальная патология у мужчин, больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом // Клиническая ревматология. – 1996. - №3. – С. 47.
5. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Терапевтический архив. – 1993. - №11. – С. 80-86.
6. Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Антифосфолипидный синдром: серологические маркеры, диагностические критерии, клинические проявления, классификация, прогноз // Терапевтический архив. – 1998. - №12. – С. 74-78.
7. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит // М. Медицина, 1965, 284 с.

Е. Д. Рождественская, А. И. Коряков

ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ФПК И ПП ПО ПРОБЛЕМЕ СТЕНОКАРДИИ

Уральская государственная медицинская академия,
Областная клиническая больница № 1

До настоящего времени вопросы комплексной терапии стенокардии далеки до полного разрешения. Эффективность медикаментозного лечения имеет известные ограничения, связанные с рефрактерностью, развитием толерантности к антиангинальным препаратам, феноменом отмены, побочными эффектами лекарств [12, 13, 21, 23], риск операций прямой реваскуляризации миокарда остаётся высоким [9, 22]. Ежегодно у 25 % из общего числа оперированных по поводу ИБС больных возникает рецидив стенокардии, требующий повторной реваскуляризации [6]. Транслюминальная коронарная ангиопластика является ещё менее эффективной процедурой по сравнению с аортокоронарным шунтированием [16, 17, 18], частота развития рестенозов высока даже после эндопротезирования коронарных артерий с помощью стентов [19]. Поэтому проблема стенокардии всегда занимала одно из центральных мест в тематике научных исследований кафедры терапии ФПК и ПП. Цель настоящей статьи - указать на организационные и методические особенности получения фактического материала по данной теме, которым мы придаём особое значение для обеспечения достоверности результатов.

1. Критерии отбора пациентов

1. Больные мужского пола со стенокардией напряжения любого функционального класса, с типичным болевым синдромом, не переносившие инфаркт миокарда в течение последних двух месяцев, находящиеся на стационарном лечении.

2. Добровольное согласие пациента, возможность выхода из исследования при желании больного.

3. Отсутствие противопоказаний к приёму нитроглицерина, пропранолола, нифедипина. Возможность полной отмены всей медикаментозной терапии (кроме нитроглицерина для купирования приступов).

4. Отсутствие противопоказаний к велоэргометрическим исследованиям. Наличие при нагрузочных тестах объективных электрокардиографических признаков ишемии во время умеренного по интенсивности приступа стенокардии. Объективными признаками ишемии являлись: косонисходящая и горизонтальная депрессия сегмента ST не менее 1 мм от исходного уровня в точке junction; медленновосходящая депрессия сегмента ST не менее 2 мм от исходного уровня в точке i, отстоящей от точки junction на 0,08 секунды; элевация сегмента ST на 2 мм и более [1, 2, 24]. Возникновение умеренного приступа стенокардии и объективных электрокардиографических признаков ишемии в каждой велоэргометрической пробе, проведённой на безмедикаментозном фоне.

5. Верификация диагноза ишемической болезни сердца у каждого пациента: либо данными коронарографии (наличие гемодинамически значимого стеноза по крайней мере в одной основной коронарной артерии), либо доказанным инфарктом миокарда, либо и тем, и другим.

6. Отсутствие клинических признаков застойной сердечной недостаточности. Фракция изгнания по данным эхокардиографии более 30 %. Уровень артериального давления в покое на безмедикаментозном фоне менее 180/105 мм рт. ст. Отсутствие пороков сердца, почечной и печёночной недостаточности.

II. Характеристика методов исследования.

У всех больных оцениваются факторы риска: тщательно собирается анамнез, многократно измеряется артериальное давление (артериальная гипертензия диагностируется при давлении 140/90 мм рт. ст. и выше), исследуется содержание основных липидных фракций и концентрация глюкозы, рассчитывается весоростовой индекс:

$$\text{ВИ} \left(\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right) = \frac{B}{P^2},$$

где В – масса тела в кг, Р – рост в метрах (избыточный вес тела диагностируется при весоростовом индексе 25 и более кг/м²).

Каждый пациент имеет унифицированный дневник, в котором каждые 8 часов отмечает количество приступов стенокардии в покое и число таблеток нитроглицерина, потребовавшихся для купирования стенокардии покоя. С помощью этих дневников подсчитывается частота ангинозных приступов в покое и среднесуточное количество таблеток нитроглицерина отдельно для периодов обследования, лечения и контроля.

Психологическое и психофизиологическое тестирование проводится с помощью личностного опросника ЛОБИ, шкалы диагностики поведения типа А, опросника Дженкинса, таблицы Шульте в модификации Ф. Д. Горбова [3, 7, 14].

Каждому больному многократно выполняется электрокардиографическое исследование в покое в двенадцати общепринятых отведениях.

Биомикроскопия конъюнктивы с помощью щелевой лампы для оценки состояния микрогемодинамики проводится на безмедикаментозном фоне, обязательно в дни проведения велоэргометрических проб. Применяется система оценки микроциркуляции по В. С. Волкову и соавт. [4]. Рассчитываются общий и парциальные конъюнктивальные индексы, однако, в отличие от В. С. Волкова и соавт., сумма баллов делится на количество признаков нарушений микроциркуляций. Это даёт возможность иметь единую шкалу тяжести (от 0 до 2 баллов) как для конъюнктивальных индексов, так и для любого отдельно взятого признака микроциркуляторных нарушений. Сопоставление в динамике результатов велоэргометрических проб с данными конъюнктивальных биомикроскопий позволяет высказываться о влиянии микроциркуляторных нарушений на степень выраженности хронической коронарной недостаточности у конкретного больного. Каждому пациенту проводится мониторингирование уровней общего холестерина (энзиматическая колориметрическая реакция, набор реактивов фирмы CORMAY, полуавтоматический фотометр CORMAY MULTI), холестерина липопротеидов высокой плотности (осаждающий набор фирмы CORMAY), триглицеридов (набор реагентов GPO-trinder фирмы RAICHEM, биохимический автоанализатор CIBA-CORNING EXPRESS PLUS). Рассчитываем содержание холестерина липопротеидов низкой плотности по формуле Friedewald W.T. et al. [20], а также коэффициенты атерогенности по формулам $(XC - XСлпвп) / XСлпвп$ [8] и $XСлпнп / XСлпвп$ [25], где XC, XСлпнп, XСлпвп, ПП - концентрации в сыворотке крови в ммоль/л соответственно: общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов.

При оценке состояния гемостаза соблюдаются принципы двойного слепого исследования. В гемостазиологической лаборатории ОКБ № 1 измеряется время свёртывания, активированное время рекальцификации плазмы, тромбиновое время, время лизиса зуглобулиновой фракции, время агрегации тромбоцитов после воздействия АДФ и универсального индуктора, рассчитываются протромбиновый индекс, индекс тромбоцитарной активности, оценивается ретракция кровяного сгустка, ретенция тромбоцитов к стеклу, вязкость крови, содержание антитромбина III.

Индивидуальные особенности вегетативного обеспечения деятельности изучаются нами с помощью ортостатической пробы, выполняемой на безмедикаментозном фоне.

У 40-57% больных стенокардией имеются существенные колебания толерантности к физической нагрузке при её измерении как в течение одного дня, так и в одинаковое время суток, но в различные дни [10, 11]. Отсюда следует важный вывод: для того, чтобы достоверно охарактеризовать толерантность к физической нагрузке у конкретного пациента со стенокардией напряжения, необходимо провести несколько нагрузочных проб. Поэтому мы никогда не ограничиваемся одним велоэргометрическим тестом. Все нагрузочные пробы проводятся в положении сидя на велоэргометре ВЭ-05 РИТМ. Применяем непре-

рывную нагрузку, возрастающую ступенеобразно на 25 Вт каждые 5 минут. Мониторное наблюдение за ЭКГ ведём на протяжении всей процедуры с помощью осциллоскопа ОРО 603 фирмы TESLA. В качестве главного критерия остановки нагрузочных тестов на безмедикаментозном фоне используем умеренно выраженную стенокардическую боль, которая после прекращения пробы проходит самостоятельно (без приёма нитроглицерина). От большого греем подробно комментировать развитие приступа стенокардии, что в сочетании с наблюдением за динамикой ЭКГ позволяет останавливать пациента каждый раз при одном и том же уровне развития ангинозного приступа. После проведения велоэргометрической пробы рассчитываем показатель достигнутой мощности нагрузки (ДМН), объединяющий в себе преимущества пороговой мощности и объёма выполненной работы:

$$\text{ДМН(Вт)} = A_1 + \frac{(A_2 - A_1)T_2}{T_1},$$

где A_1 – мощность на предпоследней ступени нагрузки в Вт, A_2 – мощность на последней ступени нагрузки в Вт, T_1 – время работы на предпоследней ступени в минутах, T_2 – время работы на последней ступени в минутах [15]. Поскольку в нашем протоколе $T_1 = 5$, $A_2 - A_1 = 25$, прирост ДМН на 10 Вт соответствует увеличению продолжительности велопробы на две минуты. Если нагрузка мощностью 25 Вт являлась единственной ступенью, то для вычисления ДМН используется выражение $\text{ДМН} = 5T$, где T – общее время работы в минутах. Показатель ДМН однозначно характеризует функциональное состояние пациента, позволяет сравнивать больных стенокардией с различными функциональными классами, отличается высокой чувствительностью и пригоден для интерпретации результатов парных велоэргометрических проб.

С целью повышения воспроизводимости результатов нагрузочных тестов, а также для правильной интерпретации парных велоэргометрий с нитроглицерином начальную мощность нагрузки (кратную 25) подбираем таким образом, чтобы общее время работы находилось в пределах 5-13 минут (меньшая продолжительность нагрузочного теста допускается только для больных с IV ФК). Если общее время работы выходит за пределы указанного диапазона, через 30 минут выполняется повторная велоэргометрическая проба, но уже при другой мощности на первой ступени. С целью оптимального выбора начальной мощности нагрузки в парных велоэргометрических тестах всем пациентам проводится предварительная проба, результат которой не учитывается при расчёте средней ДМН. Мощность первой ступени в предварительном нагрузочном тесте подбирается с учётом функционального класса, определённого по данным расспроса (для IV-III ФК – 25 Вт, II ФК – 50 Вт, I ФК – 75 Вт).

Для оптимизации консервативной терапии, а также индивидуальной оценки патогенетических механизмов стенокардии нами широко применяются парные велоэргометрические пробы с различными препаратами (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, нифедипин, верапамил, пропранолол, атенолол, празозин, триметазидин, DL-оксифедрингидрохлорид,

дипиридамом и другие). Для примера приведём трёхэтапную велоэргометрическую программу, использованную нами в протоколе исследования по оптимизации отбора больных стабильной стенокардией напряжения на внутривенное лазерное облучение крови (рис. 1). Содержание этапов (очередность схем тестирования) задавалась процедурой простой рандомизации, проводимой в 11 часов первых двух («нагрузочных») дней, после велопроб на безмедикаментозном фоне. Безмедикаментозный фон обеспечивался отменой препаратов пролонгированного действия за 47 и более часов, а нитроглицерина - не менее чем за 1 час до исследования. С помощью двух нагрузочных тестов на «чистом» фоне по схеме А оценивались спонтанные колебания толерантности к нагрузке в течение одного дня у конкретного больного (вычислялся прирост ДМН к вечеру). Средняя ДМН рассчитывалась по результатам всех 4 велоэргометрических проб, выполняемых на безмедикаментозном фоне. Количественная оценка антиангинальной эффективности препаратов осуществлялась посредством вычисления прироста ДМН после приёма этих препаратов. Проводя две парных пробы с нитроглицерином в течение одного дня, мы пытались учесть возможные колебания интенсивности антиангинального действия нитроглицерина в течение суток.

Время дня	Этап 1-й	Пауза в один день после схем В и С	Этап 2-й	Пауза В один день после схем В и С	Этап 3-й
10 ³⁰	ВЭМ БМ		ВЭМ БМ		ВЭМ БМ
11 ⁰⁰	Рандомизация: выбор из трёх схем		Рандомизация: выбор из двух оставшихся схем		
	↓		↓		↓
	Схема А		Схема В Пр 40 мг		Схема С Нф 20 мг
12 ²⁸	Нг 0,5 мг		ВЭМ		ВЭМ
12 ³⁰	ВЭМ				
16 ³⁰	ВЭМ БМ				
17 ⁵⁸	Нг 0,5 мг				
18 ⁰⁰	ВЭМ				

Рис. 1 План трёхэтапной велоэргометрической программы

Примечание: ВЭМ - велоэргометрическая проба, БМ – безмедикаментозный фон, Пр 40 мг - приём внутрь 40 мг пропранолола, Нф 20 мг - приём внутрь 20 мг нифедипина, Нг 0,5 мг - сублингвальный приём 0,5 мг нитроглицерина.

Степень выраженности динамического компонента коронарной обструкции при стенокардии напряжения оцениваем по интенсивности спонтанных колебаний толерантности к физической нагрузке при повторных велоэргометрических пробах [11], а также по величине прироста толерантности к нагрузке в пробе с нитроглицерином. Для оценки выраженности спонтанных колебаний толерантности к динамической нагрузке вычисляем амплитуду колебания ДМН

на безмедикаментозном фоне, выраженную в процентах к средней ДМН данного больного:

$$AK(\%) = \frac{100(DMN_{\max} - DMN_{\min})}{DMN_{\text{ср}}}$$

где АК - амплитуда колебания ДМН на безмедикаментозном фоне, ДМН_{макс} и ДМН_{мин} - соответственно максимальное и минимальное значение ДМН на безмедикаментозном фоне для данного больного, ДМН_{ср} - средняя ДМН для этого пациента.

Для оценки выраженности динамической коронарной обструкции вычисляем средний прирост ДМН в пробах с нитроглицерином, выраженный в процентах к среднему значению ДМН до приёма нитроглицерина:

$$ПН(\%) = \frac{100(DMN_{\text{нг}} - DMN_{\text{исх}})}{DMN_{\text{исх}}}$$

где ПН - средний прирост ДМН в пробах с нитроглицерином, ДМН_{нг} - средняя ДМН на фоне нитроглицерина, ДМН_{исх} - средняя ДМН до приёма нитроглицерина.

Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов выполняется помощью системы Orcadian RT 1000 Holter System (США).

Эхокардиографическое исследование проводится на аппарате Toshiba SSA-270А (Япония) по стандартной методике.

Коронароангиография и левая вентрикулография выполняется в ангиографическом отделении ОКБ № 1 на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия) по общепринятой методике М. Judkins.

3. Протоколы исследований

Нами выполняется несколько самостоятельных клинических испытаний с использованием различных протоколов. Однако во всех исследованиях соблюдается ряд обязательных принципов.

1. Тщательное клиническое обследование больных в условиях стационара для верификации диагноза, уточнения тяжести ишемической болезни сердца и особенностей её течения, выявления сопутствующих заболеваний.

2. Обязательность планирования клинических испытаний. Для каждого протокола нами заранее разрабатывается алгоритм диагностических и лечебных мероприятий во время госпитализации. Мы против работ, в основе которых лежит анализ историй болезней пациентов, пролеченных без заранее намеченного плана.

3. Добровольность участия в клиническом испытании. В 1995 году наши подходы к включению больных в научное исследование и проведению клинических испытаний обсуждались и были одобрены на заседании комиссии по этике научных исследований.

4. Рандомизация. Случайность решений обеспечивается методикой простой рандомизации [5].

5. Контролируемость. Используется либо простой контроль (группа сравнения отличается от основной отсутствием изучаемого фактора), либо плацебо-контроль, либо оба вместе (это позволяет высказываться о наличии или отсутствии неспецифического лечебного действия изучаемого фактора). В ряде протоколов для обеспечения максимальной однородности групп сравнения применяется принцип перекреста (одни и те же пациенты составляли как основную, так и контрольную группы).

6. Стремление к проведению слепых клинических испытаний. В большинстве случаев до получения результатов конкретного обследования больные не знают, действие какого фактора изучается в данный момент. По некоторым позициям (влияние изучаемых факторов на липидный спектр, показатели микроциркуляции, состояние системы гемостаза, ЭКГ в покое) удаётся обеспечить двойные слепые исследования.

В заключение необходимо отметить, что практикуемая нами система организации научной работы по проблеме стенокардии, включающая жёсткий отбор больных, современные методы исследования и тщательное планирование рандомизированных контролируемых клинических испытаний, позволяет получать статистически достоверные результаты при сравнительно небольших по объёму выборках (20-50 пациентов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П., Михеева Т. Г. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция 2. Электрокардиографический контроль при проведении функциональных проб // Кардиология. 1995. № 8. С. 79-86.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П., Михеева Т. Г. Функциональные пробы в кардиологии. Лекции III, IV // Кардиология. 1995. № 12. С. 83-93.
3. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека /Под ред. И. А. Полищука и А. Е. Видренко. 2-е изд, перераб. и доп. Киев: Здоровья, 1980. 116 с.
4. Волков В. С., Аникин В. В., Троцюк В. В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной биомикроскопии) // Кардиология. 1977. № 5. С. 41-44.
5. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985. 143с.
6. Исаева М. Ф. Показания к повторной реваскуляризации миокарда при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 25 с.
7. Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина, 1983. 312с.
8. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс, 1995. 304 с.
9. Кузнецова Б. А. Гормональный дисбаланс и его роль в патогенезе послеоперационных осложнений у больных с аортокоронарным шунтированием. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. 259с.

- 10 Кулешова Э. В. Фиксированная и динамическая коронарная обструкция при стенокардии (значение в патогенезе, влияние на клинические проявления, течение, прогноз). Дис... д-ра мед. наук. СПб., 1991. 404 с.
- 11 Кулешова Э. В., Цырлин В. А., Морозкин В. С., Лопухов А. А., Лоховинина Н. Л., Антонова И. С. Связь между патогенетическими механизмами стенокардии напряжения и фармакодинамической антиангинальных средств // Кардиология. 1993. № 8. С. 23-25.
- 12 Лопатин А. С. О проблеме побочного действия лекарств // Терапевтический архив. 1992. № 10. С. 6-8.
- 13 Метелица В. И., Марцевич С. Ю., Козырева М. П., Кутишенко Н. П., Вакуловская М. К., Благодатских С. В. Клиническая значимость толерантности и рефрактерности к нитратам и различные способы их предупреждения // Кардиология. 1995. №4. С. 71-72.
- 14 Положенцев С. Д., Руднев Д. А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца (Тип А). Л.: Наука. 1990. 171с.
- 15 Пономарев С. Б. Опыт использования динамической системы нагрузочных проб и прогнозирования трудоспособности при инфаркте миокарда. Дис... канд. мед. наук. Ижевск, 1993. С. 44-47.
- 16 Савченко А. П., Саед И. Р., Матчин Ю. Г., Смирнов А. А., Лякишев А. А. Прединдикторы рестеноза коронарной артерии у больных ИБС после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики // Терапевтический архив. 1995. № 4. С. 35-39.
- 17 CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation) // Lancet. 1995. V. 346. P. 1179-1184.
- 18 Dangas G., Fuster V. Management of restenosis after coronary intervention // American Heart Journal. 1996 Aug. V. 132. N. 2 Part 1. P. 428-436.
- 19 Eeckhout E, Van Melle G., Stauffer J. C, Vogt P., Kappenberger L., Goy J. J. Can early closure and restenosis after endoluminal stenting be predicted from clinical, procedural, and angiographic variables at the time of intervention? // British Heart Journal. 1995 Dec. V. 74. N. 6. P. 592-597.
- 20 Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972. V. 18. P. 499-502.
- 21 Kounis N. G., Zavras G. M., Papadaki P. J., Soufras G. D., Poulos E. A., Goudevenos J., Alangoussis A., Antonakopoulos K., Frangides C., Peristeropoulou S. A., Koutsojannis C. Allergic reactions to local glyceryl trinitrate administration // Br. J. Clin. Pract. 1996 Dec. V. 50. N. 8. P. 437-439.
- 22 Peduzzi P., Kamina A., Detre K. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina // The American Journal of Cardiology. 1998 June. V. 81. N. 12. P.1393-1399.
- 23 Rutherford J. D. Nitrate tolerance in angina therapy. How to avoid it//Drugs. 1995 Feb. V. 49. N. 2. P. 196-199.
- 24 Sansoy V., Watson D. D., Beller G. A. Significance of slow upsloping ST-segment depression on exercise stress testing // The American Journal of Cardiology. 1997 Mar 15. V. 79. N. 6. P. 709-712.
- 25 (Thompson G. R.) Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. MSD, 1991. 255 с.