А. И. Коряков

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ, НОРМОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВНУТРИВЕННОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Областная клиническая больница № 1,
Уральская государственная медицинская академия

Доступная нам литература содержит противоречивые сведения о величине, частоте, моменте возникновения и продолжительности антиангинального эффекта внутривенного лазерного облучения крови (БЛОК) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН). Мы не встретили работ, объективно оценивающих влияние ВЛОК на эффективность антиангинальных препаратов у больных ССН. Отсутствуют исследования вклада внутривенной лазеротерапии в общий антиангинальный эффект комбинации ВЛОК с антиоксидантом. Литературные источники содержат различные мнения авторов относительно наличия у внутривенной лазеротерапии нормолипидемических свойств. Отсутствуют работы, оценивающие значимость состояния микрогемоциркуляции по данным биомикроскопии конъюнктивы для прогнозирования антиангинального эффекта ВЛОК [3, 4]. Цель настоящей работы - изучение влияния внутривенной лазеротерапии на микрогемоциркуляцию, липиды сыворотки крови и толерантность к физической нагрузке у больных ССН.

Материал и методы

В исследование включили 33 пациента мужского пола со стабильной стенокардией напряжения от I до IV функционального класса, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ОКБ № 1. Критерии отбора: типичный болевой синдром, добровольное согласие, отсутствие инфаркта миокарда в течение последних четырёх месяцев, возможность полной отмены всей медикаментозной терапии (кроме нитроглицерина для купирования приступов), отсутствие противопоказаний к велоэргометрическим исследованиям, наличие при нагрузочных тестах косонисходящей или горизонтальной депрессии сегмента ST не менее 0,1 mV от исходного уровня, увеличение времени выполнения нагрузочного теста после сублингвального приёма 0,5 мг нитроглицерина на 2 минуты и более, 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.

Программа нагрузочного тестирования включала как минимум 15 велоэргометрических проб за одну госпитализацию. Тесты проводились в положении сидя на велоэргометре ВЭ-05 РИТМ. Нагрузка была непрерывной, ступенеобразно возрастающей на 25 Вт каждые 5 минут. Начальную мощность нагрузки подбирали таким образом, чтобы общее время работы находилось в пределах 5-13 минут. Велоэргометрические пробы прекращали каждый раз при одном и том же уровне развития ангинозного приступа, не требующем приёма нитро-

глицерина. Функциональное состояние больных характеризовали с помощью показателя достигнутой мощности нагрузки (ДМН). Велоэргометрическая программа, как в период обследования, так и в период контроля, состояла из 4 нагрузочных тестов на безмедикаментозном фоне и 3-4 проб на фоне приёма антиангинальных препаратов (при этом 2 нагрузочных теста выполнялись через 2 минуты после сублингвального приёма 0,5 мг нитроглицерина). О характере влияния проводимой терапии на антиангинальный эффект нитроглицерина судили по изменению прироста ДМН на фоне нитроглицерина после курса лечения. Всего за время исследования выполнено более 1500 велоэргометрических проб.

Биомикроскопия конъюнктивы с помощью щелевой лампы осуществлялась в дни проведения велоэргометрических проб, трижды за госпитализацию (один раз в период обследования и два раза в период контроля). Применялась система оценки микроциркуляции по В. С. Волкову и соавт. [1], но в отличие от [1] сумма баллов делилась на количество признаков нарушений микроциркуляции. Это давало возможность иметь единую шкалу тяжести (от 0 до 2 баллов) как для конъюнктивальных индексов, так и для любого отдельно взятого признака микроциркуляторных нарушений.

В периоды обследования и контроля определялись уровни общего холестерина (набор реактивов CORMAY, фотометр CORMAY MULTI), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) - с помощью осаждающего набора CORMAY, триглицеридов (набор реагентов GPO-trinder фирмы RAICHEM, биохимический автоанализатор CIBA-CORNING EXPRESS PLUS). Кровь забирали в 8 часов утра, после 13-часового голодания, на безмедикаментозном фоне. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по W. T. Friedewald et al. [5]. Вычисляли также коэффициент атерогенности А. Н. Климова (КАК) по формуле (ХС – ХСлпвп)/ХСлпвп и отношение (β/α = ХСлпнп/ХСлпвп , где ХС, ХСдпнп, ХСдпвп, ТГ - концентрации в сыворотке крови в ммоль/л соответственно: общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов.

Математическая обработка результатов исследования включала расчёт показателей вариационной статистики, анализ достоверности различий в средних тенденциях и в форме распределений с помощью критерия t Стьюдента, критерия знаков и точного метода Фишера, а также оценку стохастической связи между выборками с помощью коэффициента ч парной линейной корреляции.

В период лечения все пациенты получали аспирин в дозе 162,5 мг в сутки, витамин Е 1 г на курс, индивидуально подобранную (на основании результатов парных велоэргометрических проб) антиангинальную терапию. Для ВЛОК использовали гелий-неоновое (длина волны 632,8 нм) лазерное излучение со средней мощностью на выходе внутривенного световода 1,36±0,31 мВт. Суммарная доза, составляющая в среднем 21,72±0,83 Дж, распределялась на 6 сеансов, проводимых 1 раз в день. И процедуры ВЛОК, и сеансы плацебо проводились с помощью терапевтического мультиволнового лазерного аппарата АДЕПТ-01. Экспозиция плацебо-сеансов соответствовала продолжительности процедур последнего больного, получившего курс ВЛОК. Всего в рамках кли-

нического испытания проведены 51 курс лазеротерапии (306 сеансов) и 23 курса плацебо (138 сеансов).

Клиническое испытание было рандомизированным, одинарным слепым, плацебо-контролируемым, перекрестным. Алгоритм мероприятий в течение одной госпитализации изложен в табл. 1. Случайность решения о назначении инвазивного лечения гарантировалась методикой простой рандомизации [2]. Для обеспечения перекрестного исследования больные госпитализировались повторно. В отличие от других перекрестных испытаний, для повышения объективности исследования, при последующих госпитализациях вновь прибегали к рандомизации для решения вопроса о курсе инвазивных процедур.

Таблица 1

Принципиальная схема каждой госпитализации

Периоды госпитализации		
Обследование (5-7 дней)	Лечение (6-8 дней)	Контроль (4-6 дней)
Отмена препаратов, ЭКГ в покое, эхокардиография, специальные исследования: биомикроскопия конъюнктивы, количественное определение основных липидных фракций сыворотки крови, повторные и парные велоэргометрические пробы	В соответствии с рандомизацией разделение больных на три группы: 1) 6 сеансов ВЛОК, 2) 6 процедур плацебо, 3) без инвазивных сеансов. Полная реализация программы лечения	Повтор специальных исследований на безмедикаментозном фоне

У девятнадцати больных удалось выполнить перекрестное изучение динамики толерантности к физической нагрузке, показателей микрогемоциркуляции и липидного спектра в ближайшее время после ВЛОК (через два, четыре или шесть месяцев). Из 33-х пациентов: 5 - прошли все три варианта клинического испытания, 28 - два варианта (14 - ВЛОК и плацебо, 14 - ВЛОК и курс изолированного медикаментозного лечения). Достоверные различия в состоянии пациентов перед назначением альтернативных вариантов лечения отсутствовали по всем анализируемым показателям.

Результаты и обсуждение

За время клинического испытания мы не встречали таких побочных эффектов или осложнений, которые бы потребовали прекращения курса инвазивной терапии.

В таблице 2 представлены данные изменения ДМН: в первые 1 -6 дней после курса лечения, а также через 2, 4 и 6 месяцев. Статистически существенный антиангинальный эффект ВЛОК, наблюдаемый в ближайшие дни после шестого сеанса, полностью исчезал уже через 2 месяца. На рисунке 1 динамика прироста ДМН после курса ВЛОК представлена относительно контроля (нулевой уровень оси ординат). Через 4 месяца после лазеротерапии развивался своеобразный феномен «рикошета»: толерантность к нагрузке достоверно уменьша-

лась, причём амплитуда и продолжительность снижения ДМН превосходили величину и длительность предшествующего повышения ДМН.

Таблица 2

Приросты ДМН в различные сроки после курса лечения

Срок после курса терапии	Прирост ДМН (Вт)		Достоверность различий
	Основное лечение (ВЛОК)	Контрольные варианты терапии	
1-6 дней	5,09±0,8	2,45±1,64	p = 0,004
2 месяца	3,77±3,62	6,46±3,99	p>0,31
4 месяца	10,49±2,65	15,61±4,49	p < 0,05
6 месяцев	-1,09±5,58	4,15±1,55	p > 0,07

Рис. 1 Срок после окончания курса ВЛОК

Динамика прироста ДМН на протяжении 6 месяцев после ВЛОК.

Примечание: здесь и далее - цифрами на диаграмме отмечается статистически достоверный результат.

В таблице 3 можно найти показатели прироста толерантности к физической нагрузке, рассчитанные отдельно для первого, второго, 3-4-го и 5-6-го дней после курса лечения. На рис. 2 представлена динамика прироста ДМН в первую неделю после шестого сеанса ВЛОК (нулевой уровень оси ординат соответствует контрольным показателям). Полученные результаты свидетельствуют о постепенном развитии антиангинального эффекта лазеротерапии (с максимумом на 3-4-ый дни после завершения курса ВЛОК), его малой интенсивности и кратковременности.

Таблица 3

Динамика толерантности к физической нагрузке в первые 6 дней после курса лечения

Срок после курса терапии	Прирост ДМН по отношению к исходному уровню (Вт)		Достоверность различий
	ВЛОК	Контроль	
1 -й день	2,7±0,97	2,11±1,98	p>0,59
2-й день	2,26±1,04	1,34±2,35	p > 0,47
3-4-й дни	5,9±1,59	1,45±1,72	p < 0,002
5-6-й дни	9,21±1,65	7,47±2,5	p > 0,24

Рис.2 Дни после завершения курса ВЛОК
Динамика прироста ДМН в первую неделю после курса ВЛОК

В первые шесть дней после курса БЛОК на 2,73 Вт возросла ДМН на фоне нитроглицерина (табл. 4). Но это связано с приростом толерантности к физической нагрузке на безмедикаментозном фоне, а не с усилением антиангинальных свойств нитроглицерина (табл. 5). Прирост ДМН в пробе с нитроглицерином достоверно увеличился через 2 месяца после лазеротерапии, что может быть обусловлено как потенцирующим воздействием БЛОК на эффективность нитроглицерина, так и снижением толерантности к нагрузке на безмедикаментозном фоне при неизменных антиангинальных свойствах нитроглицерина.

Таблица 4

Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне нитроглицерина после различных вариантов лечения

Срок после курса терапии	Изменение ДМН на фоне нитроглицерина (Вт) после:		Достоверность различий
	БЛОК	Контрольного лечения	
1-6 дней	5,09±4,01	2,36±2,08	$p < 0,05$
2 месяца	7,75±4,55	-1,83±9,11	$p > 0,06$
4-6 месяцев	0,12±2,19	2,84±3,09	$p>0,15$

Таблица 5

Динамика прироста ДМН в пробе с нитроглицерином

Срок после курса лечения	Изменение прироста ДМН в пробе с нитроглицерином (Вт) после:		Достоверность различий между основной и контрольной группами
	БЛОК	контрольной терапии	
1-6 дней	2,18±1,2	0,58±1,57	$p>0,1$
2 месяца	8,21±5,91	-13,67±5,92	$p\rightarrow 0$ ($t=5,23$)
4-6 месяцев	-1,52±2,2	-4,02±3,08	$p>0,35$

На рис. 3 представлена динамика прироста конъюнктивальных индексов после ВЛОК (нулевая отметка оси ординат соответствует контрольным значениям). Мы не выявили благоприятного воздействия лазеротерапии на показатели микрогемоциркуляции у больных ССН. Более того, под влиянием ВЛОК наблюдалось статистически достоверное снижение количества функционирующих капилляров и замедление кровотока в них.

Полученные данные заставили усомниться в улучшении микроциркуляции как главном механизме антиангинального эффекта лазеротерапии. И действительно, рассчитав соответствующие коэффициенты корреляции, мы не выявили даже слабой связи между изменением конъюнктивальных показателей и динамикой ДМН у пациентов со ССН, в том числе и получивших курс ВЛОК.

В таблицу вошли только те конъюнктивальные показатели, в динамике которых имеются статистически существенные различия между сравниваемыми вариантами лечения. Значения всех конъюнктивальных параметров даны в баллах. МИВ - меандервидная извитость венул. АВС -артериоло-венулярные соотношения. РЗКК - резкое замедление капиллярного кровотока.

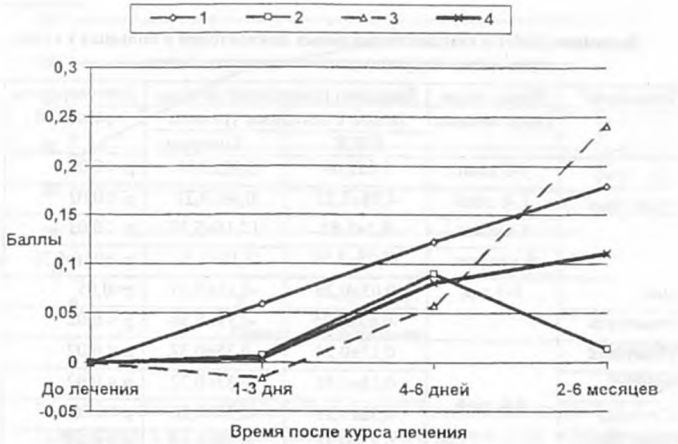

Рис.3. Влияние ВЛОК на конъюнктивальные индексы.

Примечание: 1 - прирост периваскулярного конъюнктивального индекса (ПКИ), 2 - прирост сосудистого конъюнктивального индекса (СКИ), 3 - прирост внутрисосудистого конъюнктивального индекса (ВКИ), 4 - прирост общего конъюнктивального индекса (ОКИ).

В то же время необходимо отметить, что 18 пациентов, включенных в исследование, имели минимальные нарушения микроциркуляции. Поэтому, не забывая о том, что эффекты лазеротерапии зависят от исходного состояния облучаемого организма [6], мы решили изучить влияние ВЛОК на конъюнктивальные параметры тех больных, у которых нарушения микрогемоциркуляции были существенными (ОКИ > 0,5). В первые три дня после 6-го сеанса лазеротерапии выявленные изменения микроциркуляции (табл. 6) выглядели неоднозначно: чаще встречалась меандервидная извитость венул, но реже наблюдалась извитость капилляров. Вопреки ожиданиям, в данной группе пациентов мы получили статистически достоверное ухудшение нескольких конъюнктивальных показателей через 4-6 дней после курса ВЛОК. Наряду с этим, толерантность к физической нагрузке максимально возрастала на 5-6-ой дни после завершения лазеротерапии. Таким образом, мы не смогли найти доказательств микроциркуляторного механизма антиангинального эффекта лазеротерапии.

Таблица 6

Динамика ДМН и конъюнктивальных показателей у больных с существенными нарушениями микроциркуляции

Показатели*	Время после курса лечения	Динамика показателей по сравнению с исходным уровнем		Достоверность различий
		БЛОК	Контроль	
ДМН (Вт)	5-6 дней	9,0±2,69	3,92±3,81	p < 0,04
	1 -6 дней	4,98±1,52	0,69±3,21	p < 0,02
	4 месяца	9,5±3,82	17,15±5,37	p < 0,03
	6 месяцев	-7,05±3,54	3,13±1,32	p→0 (t=5,3)
мив	1-3 дня	0,03±0,26	-0,33±0,25	p<0,05
Извитость		-0,63±0,25	-0,11±0,34	p < 0,02
Извитость капилляров	4-6 дней	0,13±0,24	-0,35±0,32	p < 0,02
АВС		0,18±0,32	-0,37+0,32	p < 0,02
Сетчатая структура		0,36±0,23	-0,24±0,26	p< 0,003
Зоны запустевания		0,17±0,34	-0,29+0,19	p < 0,03
ГЗКК		0,62±0,48	-0,29±0,25	p < 0,0007
	2-6 месяцев	0,82±0,63	-0,58±0,44	p < 0,004
СКИ	4-6 дней	0,02±0,11	-0,2±0,09	p < 0,002
ОКИ		0,06±0,1	-0,12±0,04	p < 0,004

Таблица 7

Динамика концентраций основных липидных фракций сыворотки крови после различных вариантов терапии

Липидные фракции сыворотки крови	Время после окончания Курса лечения	**Прирост концентраций (ммоль/л) после:**		Достоверность различий
		БЛОК	Контрольной терапии	
Общий холестерин	1-3 дня	-0,648±0,261	-0,771±0,319	p>0,55
	2-6 месяцев	0,049±0,726	0,039±0,591	p^1
Триглицериды	1-3 дня	-0,034±0,129	0,025±0,124	P>0,5
	2-6 месяцев	0,023±0,442	0,027±0,355	P^1
Холестерин ЛПВП	1-3 дня	-0,081±0,142	0,03±0,088	p>0,18
	2-6 месяцев	-0,173±0,333	0,203±0,434	p>0,21
Холестерин ЛПНП	1-3 дня	-0,551±0,309	-0,812±0,346	p > 0,26
	2-6 месяцев	0,212±0,704	-0,176±0,745	p > 0,49

Рис.4. Повышение коэффициентов атерогенности под действием ВЛОК.

Примечание. 1 и 2 - средние значения соответственно КАК и β/α больных основной группы, выраженные в процентах от средних значений в контроле, 3 - уровень коэффициентов атерогенности в контроле (принят за 100 %).

А - до лечения. В - через 1-3 дня после завершения курса лечения. С - спустя 2-6 месяцев после курса терапии.

Полученные нами данные о влиянии различных вариантов терапии на основные липидные фракции сыворотки крови (табл. 7) не позволяют высказаться в пользу нормолипидемического действия БЛОК. На рис. 4 средние коэффициенты атерогенности больных основной группы выражены в процентах от средних значений этих коэффициентов в контроле. Получено статистически недостоверное перераспределение под влиянием ВЛОК удельного веса холестерина в пользу наиболее атерогенной его фракции, транспортируемой ЛПНП. Учитывая преобладание атерогенных тенденций при воздействии ВЛОК на липиды сыворотки крови, использование инвазивной лазеротерапии у больных ССН в качестве нормолипидемического средства нецелесообразно.

Выводы

1. Интраваскулярная гелий-неоновая лазеротерапия не обладает высоким антиангинальным эффектом у больных ССН (при условии отсутствия тщательного отбора пациентов на ВЛОК). Повышение толерантности к физической нагрузке у больных ССН достигает максимума в среднем через 3-4 дня после окончания курса лазеротерапии. Антиангинальный эффект ВЛОК отличается относительной кратковременностью (продолжается в среднем менее 2 месяцев).
2. Курс инвазивной лазеротерапии не оказывает существенного потенцирующего влияния на антиангинальные свойства нитроглицерина у больных ССН.

3. Воздействие на микрогемоциркуляцию не имеет решающего значения в формировании антиангинального эффекта ВЛОК.
4. Использование ВЛОК у больных ССН в качестве нормолипидемического средства нецелесообразно. Учитывая превалирование атерогенных тенденций при влиянии гелий-неоновой лазеротерапии на липидный спектр сыворотки крови, рекомендуется сочетание курса ВЛОК с индивидуально подобранной медикаментозной нормолипидемической терапией.

Автор выражает глубокую признательность Е. Д. Рождественской, Н. И. Власовой, Л. Н. Гориновой, Н. Н. Коряковой, Л. А. Соляновой, А. И. Иофину и С. И. Спектору за оказанную помощь в организации и проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В. С., Аникин В. В., Троцюк В. В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной биомикроскопии) // Кардиология. 1977. № 5. С. 41-44.
2. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985. 143 с.
3. Коряков А. И., Рождественская Е. Д. Внутривенная гелий-неоновая лазеротерапия стабильной стенокардии напряжения (обзор литературы - часть I) // Уральский кардиологический журнал. 1999. № 2. С. 37-40.
4. Коряков А. И., Рождественская Е. Д. Внутривенная гелий-неоновая лазеротерапия стабильной стенокардии напряжения (обзор литературы — часть II) // Уральский кардиологический журнал. 1999. № 3. С. 37-40.
5. 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.
6. Karu T., Kalendo G., Pyatibrat L. On the role of cells attachment and spreading in biostimulation effects // Lasers in the Life Sciences. 1990. V. 3. N. 4. P. 229-232.

Н. Н. Корякова, Е. Д. Рождественская

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Уральская государственная медицинская академия,
Областная клиническая больница № 1

Частота артериальной гипертонии (АГ) у больных с заболеванием почек без нарушения их функциональной способности колеблется в пределах 30-85%. С развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) частота АГ резко возрастает, достигая 90%. Патогенетические механизмы развития АГ при ХПН сложны. Наибольшее значение придается задержке в организме натрия и воды,