

**СВЕРДЛОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**Н. К. ВАЛЕЙКО**

**ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ  
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ  
ПРИ СТЕНОКАРДИИ**

**Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Свердловск  
1966**

СВЕРДЛОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

Н. К. ВАЛЕЙКО

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ  
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ  
ПРИ СТЕНОКАРДИИ

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Свердловск  
1966

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии (зав. заслуженный деятель наук РСФСР, профессор **Б. П. Кушелевский**) Свердловского медицинского института (ректор — доцент **В. Н. Климов**).

Научный руководитель — заслуженный деятель наук РСФСР профессор **Б. П. Кушелевский**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук профессор **О. И. Ясакова**.

Кандидат медицинских наук ст. научный сотрудник  
**А. А. Суханов**.

Защита состоится на заседании Ученого совета СГМИ « . . »

. . . 7/IV 1967 г.

Автореферат разослан « 1 » . III . 1967 г.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение	1—5
Глава I. Литературный обзор	6—48
1. Применение антикоагулянтов при стенокардии	6—22
2. Теоретическое обоснование лечебно-профилактического применения антикоагулянтов при стенокардии	23—48
Глава II. Данные по изучению системы свертывания крови	49—108
1. Задача исследования	49—51
2. Описание методик	51—66
3. Состояние системы свертывания крови во время болевого приступа стенокардии	67—95
4. Влияние синкумара на систему свертывания крови	95—99
Глава III. Клиническое изучение действия непрямых антикоагулянтов	109—134
1. Фенилин	109—113
2. Дифенацин	113—116
3. Синкумар	117—132
Глава IV. Клинико-статистическая характеристика больных стенокардией, леченных антикоагулянтами	135—147
1. Распределение больных по возрасту и полу	135—137
2. Социальный состав больных	137—138
3. Клиническая характеристика больных	138—145
Глава V. Методика лечебно-профилактического применения антикоагулянтов при стенокардии	148—198
1. Показания к антикоагулянтной терапии	148—153
2. Контроль лечения антикоагулянтами	153—155
3. Применяемые антикоагулянты	155—159
4. Продолжительность лечения	159—194
Глава VI. Результаты лечебно-профилактического применения антикоагулянтов при стенокардии	199—260
1. Влияние антикоагулянтов на болевой синдром	199—214
2. Влияние антикоагулянтов на электрокардиограмму	215—223
3. Влияние антикоагулянтов на прогноз при стенокардии	224—246
4. Геморрагические осложнения	246—256
Заключение	261—269
Литературный указатель	270—302
Приложение	1—8

Диссертация иллюстрирована 34 рисунками, 27 таблицами. Литературный указатель включает 181 источник на русском и 133 на иностранном языках.

Экспериментальное и клиническое изучение процессов свертывания крови позволило более полно выявить биохимические сдвиги, играющие роль в процессе тромбообразования, а в связи с этим дать латогенетическое обоснование применения антикоагулянтов при этих состояниях (Б. А. Кудряшов, 1958; Б. П. Кушелевский, 1958; В. П. Балуда, 1958; В. П. Казначеев, 1960; А. А. Маркосян, 1960; Д. М. Зубаиров, 1961; Е. И. Чазов и Ю. Г. Тиняков, 1961; В. М. Панченко, 1961; Е. И. Чазов и Г. В. Андреевко, 1962; А. Я. Ярошевский и Е. К. Жаворонкова, 1964 и др.).

Вопросы профилактики коронарного тромбоза и инфаркта сердца являются наиболее актуальными в настоящее время. Поэтому способы лечения и предупреждения этих осложнений коронарного атеросклероза, а особенно предшествующей им стенокардии, привлекают внимание многих исследователей и являются предметом неустанных поисков. Внедрение в практику антикоагулянтной терапии является одним из методов, способствующих разрешению этой проблемы. Как известно, вопрос о лечебно-профилактическом применении антикоагулянтов со всей полнотой был поставлен Б. П. Кушелевским на 14 Всесоюзном съезде терапевтов.

Положительный клинический эффект антикоагулянтов у больных стенокардией, установленный еще в первые годы применения их у больных инфарктом сердца, вызвал целую серию экспериментальных работ, которыми было установлено сосудорасширяющее действие этих препаратов (Gilbert и Nalefski и др.; И. А. Богословская и А. Г. Пономарева; А. А. Суханов и Е. К. Богомоллова; К. М. Лакин и др.). А. А. Суханов и Е. К. Богомоллова указывают на более сложное действие непрямых антикоагулянтов, заключающееся в повышении проницаемости сосудистой стенки и изменении ее реактивности, приводящих к улучшению обменно-трофических процессов в сердечной мышце.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт, свидетельствующий об эффективности антикоагулянтов у больных стенокардией. Согласно суммарным данным ряда авторов при лечении 1457 больных стенокардией положительный эффект был

получен у 1236 больных, т. е. в 85% случаев (Б. П. Кушелевский, 1956; С. П. Фролова, 1957; А. Г. Пономарева, 1959; Л. А. Дорош, 1959; Н. К. Валейко, 1959; И. Э. Лесюнс, 1960; А. Я. Ярошевский, В. А. Григорьева и Е. К. Жаворонкова, 1960; Л. И. Гофман, 1962; и др.; Owgen, 1954; Waaler, 1957 и др.). Вместе с тем, большинство наблюдений многих авторов относится к больным, перенесшим ранее инфаркт сердца. Наши предварительные результаты применения антикоагулянтов при стенокардии показали, что прогноз у неболевших ранее инфарктом сердца значительно благоприятней. Если учесть, что появление стенокардии в определенном возрасте является клиническим проявлением ишемической стадии коронарного атеросклероза, то становится очевидным вся важность профилактики его тяжелых осложнений на более ранних этапах стенокардии, до развития тромбонекротической стадии.

Настоящая работа является продолжением наблюдений клиники по лечебно-профилактическому применению антикоагулянтов у больных стенокардией, опубликованных ранее и дополненных новыми, преимущественно с более продолжительными сроками лечения. Целью работы являлось изучение показаний к антикоагулянтной терапии у больных стенокардией, протекающей на фоне коронарного атеросклероза, методики длительного применения антикоагулянтов в амбулаторных условиях, эффективности их при различных клинических формах и степени тяжести стенокардии, а также изучение влияния антикоагулянтной терапии на прогноз при данном заболевании. Представленные данные базируются на 9-летнем опыте (1953—1961 гг.) применения антикоагулянтов у 353 больных стенокардией (в т. ч. 275 без инфаркта в анамнезе), с диспансерным наблюдением не менее 5 лет у 78 больных.

В настоящую работу включены также данные по клиническому изучению ряда антикоагулянтов (фенилин, дифенацин, синкумар), проводившемуся в период внедрения их в практику.

Выдвинутая Б. А. Кудряшовым с сотр. концепция о физиологической антисвертывающей системе крови имела наибольшее значение в направлении исследований в вопросах диагностики тромбоза и предшествующих ему состояний. По общему признанию только комплексное исследование показателей системы свертывания крови, характеризующих как свертывающую, так и антикоагулянтную активность крови, может помочь в диагностической оценке того или иного клинического состояния. Согласно литературным данным, наиболее чувствительным тестом в выявлении склонности к тромбообразованию является время

толерантности плазмы к гепарину. В то же время ряд авторов, исследовавших содержание свободного гепарина крови во время стенокардических болей, отмечает его увеличение, рассматривая это как компенсаторную реакцию на угрозу тромбоза (Л. Ф. Николаева, Л. П. Ермилов, П. М. Альперин, Е. И. Чазов). Что касается фибринолитической активности, то по этому вопросу имеются противоречивые сведения.

Е. И. Чазовым было показано в эксперименте, что в ответ на внутрисосудистое свертывание крови развивается защитная противосвертывающая реакция (увеличение гепарина, гепариноидов и фибринолитической активности), приводящая к лизису тромбов. Можно полагать, что при отсутствии тромбообразования компенсаторные реакции не будут полностью идентичными отмеченной выше. С целью изучения направления этих реакций при состояниях, предшествующих коронарному тромбозу, нами было предпринято изучение толерантности плазмы к гепарину и свободного гепарина крови во время болевого приступа стенокардии. Это, по нашему мнению, представляло определенный интерес, тем более, что к началу работы мы не встретили в литературе сообщений о параллельном изучении этих показателей во время приступа стенокардии. Помимо указанных двух тестов, определялись также протромбиновое время, время рекальцификации плазмы и фибринолитическая активность крови. Полученные при этом данные, а также и по влиянию разовой дозы синкумара на систему свертывания крови, позволили высказать ряд соображений относительно клинического значения определяемых показателей и механизма положительного действия антикоагулянтов при стенокардии.

#### **ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ВО ВРЕМЯ БОЛЕВОГО ПРИСТУПА СТЕНОКАРДИИ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИНКУМАРА**

С целью выявления изменений, возникающих в системе свертывания крови во время болевого приступа стенокардии было обследовано 70 больных коронарным атеросклерозом, 32 во время болевого приступа и 38 в период длительного отсутствия болей. Возраст обследованных был в пределах 48—64 лет, у половины из них была гипертоническая болезнь I—II А стадии. Ни у одного больного не было лабораторных и электрокардиографических данных, характерных для инфаркта миокарда.

Исследовались следующие показатели системы свертывания крови:

1. Протромбиновое время определялось по методике, описанной О. И. Ясаковой и С. И. Левинной (1955), с некоторыми изменениями (0,1 мл. плазмы смешивалось с 0,2 мл. тромбостатин-кальциевой смеси).

2. Время рекальцификации плазмы — по методу Хоуэлла.

3. Время толерантности плазмы к гепарину — по методу Сулье и Боллох с измененной методикой (0,1 мл плазмы смешивалось с 0,1 мл. гепарин-кальциевой смеси, содержащей 0,1 ед. гепарина; определение — не позднее часа после взятия крови).

4. Свободный гепарин крови по методу Пиптэ в модификации Чернышевой.

5. Фибринолитическая активность крови по методу Бидвелла, описанному Г. В. Андреевко.

Изучение действия синкумара на систему овертывания крови производилось путем исследования показателей, после однократного разового приема 12 мг синкумара, в течение 4—5 дней до нормализации протромбинового времени. При этом были взяты суммарные данные нескольких лиц, проявивших в дальнейшем нормальную устойчивость к препарату.

Нормы для всех показателей были установлены на здоровых лицах в возрасте от 20 до 30 лет.

При исследовании указанных показателей во время стенокардических болей были получены следующие данные (табл. 1).

1. Отмечалось небольшое, но статистически достоверное повышение уровня протромбинового показателя крови в целом по обследованной группе, по сравнению с группой больных, обследованных вне болевого приступа. Увеличение протромбинового показателя крови не было закономерной реакцией, т. к. отмечалось только у 1/3 больных, у отдельных лиц увеличение его было значительным. Наши данные совпадают с данными М. Т. Будаговского (1959) и Н. Б. Журавлевой (1960).

2. Время рекальцификации плазмы во время болевого приступа стенокардии также было статистически достоверно ускоренным. Аналогичные данные приводят Н. А. Ратнер с сотр., В. Н. Маляровский, Т. А. Ширкова, А. Я. Ярошевский и Е. К. Жаворонкова.

Ускорение рекальцификации плазмы было довольно закономерной реакцией, так как имело место у 2/3 обследованных больных во время болей.

3. Отмечалось статистически достоверное повышение толерантности плазмы к гепарину. Такие же данные были получены А. А. Багдасаровым с сотр., В. М. Маляровским, Т. А. Ширко-

Таблица 1

Показатели свертывающей и противосвертывающей систем  
крови у больных стенокардией во время болевого приступа,  
вне болей и у здоровых.

Определяемые показатели	Статисти- ческие показатели	Группы больных стенокардией		Здоровые
		во время болей *	без болей**	
Протромбиновый пока- затель в %	М	103,8	99,4	100,0
	± б	7,7	5,1	3,4
	± м	1,4	1,0	0,5
	Р	< 0,01	> 0,05	—
Рекальцификация плаз- мы в сек.	М	88,0	107,8	112,0
	± б	12,2	18,6	10,0
	± м	2,5	4,15	1,5
	Р	< 0,01	> 0,05	—
Толерантность плазмы к гепарину в мин.	М	8,1	9,8	10,5
	± б	1,56	2,1	1,0
	± м	0,3	0,48	0,25
	Р	< 0,01	> 0,05	—
Свободный гепарин кро- ви в ед/мл.	М	7,9	6,4	5,8
	± б	1,47	0,90	0,9
	± м	0,33	0,16	0,2
	Р	< 0,01	> 0,05	—
Фибринолитическая ак- тивность крови в %	М	23,0	19,0	27,0
	± б	20,0	18,0	23,0
	± м	—	—	—
	Р	—	—	—

Примечание. Достоверность различия (Р) рассчитана: \*—по отно-  
шению к больным в безболевого периоде; \*\*— по отношению к здоровым.

вой и др. Повышению толерантности плазмы к гепарину прида-  
ется большое значение в диагностике предтромботических со-  
стояний (В. П. Балуда, 1958; А. А. Багдасаров с сотр., 1959;  
Б. А. Кудряшов с сотр., 1960; В. Н. Маляровский, 1960; Е. И.  
Чазов, 1963 и др.; Beaumont с сотр., 1952; Kaulla и Henkel,  
1953 и др.).

Укорочение времени толерантности к гепарину было наибо-  
лее закономерной реакцией, так как установлено у подавляю-  
щего большинства больных, обследованных во время болевого  
приступа стенокардии.

4. Содержание свободного (активного) гепарина крови было статистически достоверно увеличенным в группе больных, обследованных во время болей. Полученные данные согласуются с литературными (Л. Ф. Николаева, Л. П. Ермилов, П. М. Альперин с сотр., Е. И. Чазов).

Отмеченная реакция со стороны противосвертывающей системы крови, так же как и изменение гепаринового теста, была довольно закономерной, встречаясь у большинства больных, обследованных во время болей.

5. Исследование фибринолитической активности крови выявило чрезвычайную вариабельность получаемых ее средних величин во всех 3 группах обследованных лиц (здоровые, больные стенокардией во время болей и вне болевого приступа), ввиду чего произвести статистическую обработку по группам не представлялось возможным. Чрезвычайная лабильность фибринолиза, выявленная нами, отмечается и рядом других авторов (С. Н. Алтухова, 1963, 1964; А. А. Суханов, Е. К. Богомолова и Л. А. Медведева, 1964). Полученные данные показали некоторое торможение фибринолиза у больных атеросклерозом в безболевого периоде по сравнению со здоровыми и некоторую активацию его во время болей. Однако выявленные различия по группам не были статистически достоверными.

Таким образом, динамика ряда показателей, отражающих активность свертывающих механизмов (толерантность плазмы к гепарину, рекальцификация и протромбиновый показатель), указывает на повышение коагулирующей способности крови во время приступа стенокардии. При этом наиболее постоянными были изменения толерантности плазмы к гепарину (повышение у 86% обследованных), несколько реже (у 70%) отмечалось ускорение рекальцификации плазмы и еще реже повышение уровня протромбинового показателя крови (у 1/3 б-х). Со стороны противосвертывающей системы крови во время приступа стенокардии изменения в основном касались свободного гепарина крови, содержание которого увеличилось у 80% больных (в виде небольшой гепаринемии, в отдельных случаях до 10,3 ед/мл).

6. Под действием разовой дозы синкумара (12 мг) через 24 часа отмечается уменьшение уровня протромбинового показателя крови до 50%, стабилизация его в течение следующих 24 часов и возвращение к исходным величинам через последующие 24 часа (т. е. через 72 часа после приема препарата). В эти же сроки происходило восстановление времени рекальцификации плазмы (не полностью), которое удлинялось под влиянием син-

кумара в 1,5 раза от исходного. Наиболее параллельным уровнем ПТП крови было изменение содержания свободного гепарина крови: увеличение в 1,5—1,7 раза и нормализация одновременно с ПТП крови. Об увеличении гепарина в крови под действием непрямым антикоагулянтов сообщают многие авторы (П. М. Альперин, А. Я. Ярошевский и Е. К. Жаворонкова, Л. П. Ястребова). А. Я. Ярошевский и Е. К. Жаворонкова в объяснении механизма, возникающей под действием непрямым антикоагулянтов гепаринемии, исходят из представлений о комплексности структуры протромбина. Отмеченная параллельность в изменении уровня ПТП крови и гепарина может служить подтверждением этому.

Изменение толерантности плазмы к гепарину под действием непрямым антикоагулянтов было более выраженным (снижение более чем в 2 раза) и продолжительным — через 72 часа несмотря на нормальный ПТП крови остается сниженной в 2 раза. Согласно литературным данным последнее можно поставить в связь с уменьшением активности фактора VII или IX. Если исходить из высказывания O' Brien о возможном осуществлении противосвертывающего действия гепарина через фактор IX, а также известных данных о значении последнего в образовании кровяного тромбобластина и полученных нами данных (более длительного изменения толерантности к гепарину, чем ПТП крови), то можно предположить, что тест толерантности к гепарину *in vitro* отражает в основном активность тромбопластических факторов и, в наибольшей степени, фактора IX. Этим обстоятельством, по-видимому, и объясняется большая чувствительность теста толерантности к гепарину, отмечаемая многими авторами, чем времени рекальцификации.

Следовательно, отмеченное повышение толерантности к гепарину во время приступа стенокардии указывает на повышение потенциальной способности крови к свертыванию. Одновременное увеличение содержания активного гепарина крови носит компенсаторный характер, так как однонаправленность в изменении этих показателей имеет место до определенных величин уровня гепарина. Известно, что при более высоких концентрациях гепарина (свыше 11—12 *ед. мл* по Казначееву) начинает проявляться его противосвертывающее действие. Такая тенденция отмечалась и в наших исследованиях: при более высоких величинах свободного гепарина крови (10,3 *ед/мл*) толерантность к гепарину была нормальной (9—10 *мин*). Это подтверждает также активный (компенсаторный) характер выявленной гепаринемии. Повышение толерантности к гепарину ука-

зывает на сохранение повышенной готовности крови к свертыванию. Частые или продолжительные болевые приступы стенокардии у больных коронарным атеросклерозом, вызывая беспрерывное увеличение «тромбогенного потенциала» крови, могут привести к истощению компенсаторных резервов в силу вообще сниженной функциональной способности гепариноцитов при атеросклерозе. Все это может обусловить возникновение дефицита гепарина в крови. Выпадение нейтрализующей роли гепарина (проявляющейся, по-видимому, при активации начальных фаз свертывания крови в малых концентрациях его), ведет к быстрому росту факторов свертывания и, при наличии других условий, — образованию тромба. Непрямые антикоагулянты, тормозя образование многих компонентов начальной фазы свертывания крови, предупреждают возможные срывы в работе компенсаторного аппарата. Увеличение свободного гепарина в крови под действием не прямых антикоагулянтов, в отличие от компенсаторной гепаринемии (во время болей), носит пассивный характер, так как связано со снижением уровня процессов гемокоагуляции. Значение этой гепаринемии определяется той важной ролью гепарина, которую он выполняет в организме, принимая участие в обменно-трофических процессах, в «регуляции общей реакции адаптации» (В. П. Казначеев). Таким образом, в лечебном эффекте не прямых антикоагулянтов, помимо их сосудорасширяющего действия, влияния на проницаемость и реактивность сосудистой стенки, важную роль играет создание увеличенных концентраций гепарина. Все это вполне обосновывает применение с лечебно-профилактической целью не прямых антикоагулянтов у больных стенокардией, связанной с коронарным атеросклерозом.

#### **КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПРОТРОМБИНОВУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ**

Сравнительная оценка характера кривых протромбинового показателя крови под действием фенилина, синкумара и пелентана показала, что синкумар по сравнению с фенилином и пелентаном имеет ряд преимуществ. Так, обладая такой же быстротой действия, как указанные два препарата, он, помимо этого, дает стабилизацию протромбинового показателя крови (в течение 24 часов), что не было отмечено у фенилина и пелентана. Указанная особенность влияния синкумара на уровень про-

тромбинового показателя крови значительно облегчает дозирование препарата.

Сравнительная оценка влияния дифенацина, дикумарина и варфарина (кумадина) на протромбиновый показатель крови показала, что время наступления терапевтического действия в результате разового приема пробной суточной дозы (40 мг дифенацина, 300 мг дикумарина, 50 мг варфарина) составляет у всех препаратов 48 часов. Продолжительность выведения различная — раньше выводится дифенацин (на 6 день после приема препарата), затем дикумарин (на 7 сутки) и позднее всех варфарин (на 8 сутки).

Характер кривой дикумарина и дифенацина мало чем отличается — постепенное нарастание уровня протромбинового показателя крови. У кривой варфарина отмечалась тенденция к стабилизации уровня протромбинового показателя крови в течение 4 суток в пределах 40—60%.

При испытании синкумара были установлены значительно меньшие пробные и поддерживающие дозы, чем рекомендуются инструкцией изготовляющего его предприятия ЕГУТ, а именно: I день — 12 мг (при нормальном исходном ПТП крови), II день — 8—6 мг.

Поддерживающие дозы синкумара колебались у отдельных больных от 1 до 6 мг, составив в среднем 2,6 мг,  $\pm 1,0$  (при уровне протромбинового показателя крови: 49,0%,  $\pm 8,0$ %).

Для более быстрого достижения терапевтического уровня протромбинового показателя крови можно назначать пробную дозу первого дня при лечении синкумаром, фенилином, дикумарином, варфарином и дифенацином в один прием или в два приема с небольшим интервалом. В противоположность этому, назначение разовых больших доз пелентана (1,500 мг — 900 мг) вызывало у ряда больных резистентность к препарату, что может быть одной из причин необходимости распределять суточную дозу пелентана на несколько приемов в течение дня.

В отличие от пелентана, а также и фенилина отмеченная стабилизация гипопротромбинемии, свойственная синкумару, позволяет назначать поддерживающие дозы его также в один прием в течение дня.

Проведенные исследования позволяют считать из трех испытанных препаратов наиболее удобным для практических целей — синкумар, который как и отечественный препарат омефин отнесен был Б. П. Кушелевским к препаратам с оптимальным действием.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ЛЕЧЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И МЕТОДИКА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Из 353 больных стенокардией, леченных антикоагулянтами, под непосредственным нашим наблюдением было 248, результаты лечения остальных 105 больных разработаны по историям болезней клиники.

Возраст больных был в пределах 32—76 лет, составив в среднем 54,7 года. При этом 22% были в возрасте 40—50 лет и 75%—50 лет и старше. На возраст 50—59 лет приходилось 44,5% больных. Мужчин было 185, женщин — 168. Социальный состав: рабочих 5,7%, служащих 53,8%, пенсионеров 24,6%, инвалидов 6,5%, не работало 9,4%.

Развитие стенокардии у наших больных, за малым исключением следовало расценивать как проявление коронарного атеросклероза. Это подтверждалось также и данными специальных исследований. Так, у 98% больных были обнаружены рентгенологические признаки атеросклероза аорты. Электрокардиографическое исследование выявило у 76% больных ту или иную степень нарушения коронарного кровообращения.

Если учесть, что у 78 больных имелись указания в анамнезе на перенесенный ранее инфаркт сердца, то 22% наших больных стенокардией следует отнести к фиброзно-рубцовой стадии коронарного атеросклероза (по А. Л. Мясникову) и 78% — к ишемической. У половины больных, помимо атеросклероза, имелась гипертоническая болезнь; у 31% больных были выявлены заболевания, усложняющие течение стенокардии (холецистит, закрытая травма мозга и др.). Давность заболевания была установлена у 326 больных, из них более половины (55%) страдали стенокардией не менее 3 лет.

О тяжести стенокардии наших больных свидетельствовало также и то, что 90% из них относились, согласно группировке Б. П. Кушелевского, к III и IV группам по степени тяжести, т. е. ежедневной стенокардии напряжения (III гр.), или сочетанию ее со стенокардией покоя (IV гр.).

В первые годы применения антикоагулянтов у больных стенокардией последние назначались в неотложном порядке больным, поступавшим в состоянии острого болевого приступа, остальным, как правило, в течение 1—2 недель проводилось лечение без антикоагулянтов и только при безуспешности всего предварительного комплекса лечения назначались антикоагу-

лянты. Это позволило нам убедиться в значительно большей эффективности антикоагулянтов и неизбежности их назначения в тех случаях стенокардии, где, несмотря на амбулаторное лечение, отсутствовала тенденция к стиханию болей.

Клинические наблюдения показали, что у большинства больных стенокардией ухудшение самочувствия начинается с постепенного нарастания приступов. Изучение анамнеза наших больных подтвердило это: у 74% из них наблюдалось постепенное учащение и усиление болей, а у 26% имело место внезапное развитие длительного болевого приступа; без лечения антикоагулянтами частота длительного болевого приступа возрастает до 42%. У части больных, несмотря на купирование острого болевого приступа, в дальнейшем вновь отмечается нарастание болей. Полученные данные указывают на необходимость более раннего назначения антикоагулянтов, включая и те случаи, где боли были купированы анальгетическими средствами.

По продолжительности лечения было выделено 3 группы больных: I группа — кратковременно леченные (до 1 мес.), преимущественно в стационаре — 212 б-х; II группа — пролонгированно леченные (1—3 мес.), продолжавшие лечение амбулаторно — 106 б-х; III группа — долговременно леченные (от 3 мес. до 2,5 лет) — 35 б-х. Последняя группа больных лечилась преимущественно в амбулаторных условиях.

Из 353 больных 78 были взяты на долговременное диспансерное наблюдение, проводимое не менее 5 лет за каждым больным (в отдельных случаях до 9—10 лет). В основу диспансерного наблюдения был положен принцип циклового лечения антикоагулянтами, предусматривающий повторение антикоагулянтной терапии при последующих обострениях болевых приступов, с продолжительностью их в зависимости от быстроты и надежности получаемого клинического эффекта. Продолжительность циклов у диспансерных больных соответствовала вышеуказанным: I гр. — 20 больных, леченные короткими циклами. У большей части этих больных быстро онимались болевые приступы. II группа — 30 больных, леченных пролонгированными циклами. III группа — 28 больных, леченных долговременными циклами. Из них у 8 после первого продолжительного цикла лечения на протяжении 5 лет наблюдения не было необходимости в повторении антикоагулянтной терапии. Остальным 20 больным при обострении болей лечение повторялось продолжительными циклами. У части из них такие циклы повторялись ежегодно, у других через 1—2 года. Пере-

рыв в лечении при длительном приеме антикоагулянтов производился в летние месяцы.

Лечение непрямыми антикоагулянтами проводилось под контролем протромбинового показателя крови, определяемого по модифицированному методу Квика (О. И. Ясакова и С. И. Левина, 1955). Протромбиновый уровень при лечении непрямыми антикоагулянтами мы стремились поддерживать в пределах 60—40%.

Периодически у амбулаторных больных при обострении болей в период лечения антикоагулянтами (что наблюдалось в единичных случаях) проводилось исследование времени толерантности плазмы к гепарину. В 4-х случаях, где не было выявлено адекватного уменьшения толерантности к гепарину, несмотря на терапевтический уровень протромбинового показателя крови, был дополнительно включен в терапию гепарин. В ряде других случаев, где уменьшение толерантности к гепарину было адекватным протромбиновому терапевтическому уровню, причиной обострения болей являлись или повышение артериального давления, или имели место различные экстракардиальные влияния, что требовало соответствующей дополнительной терапии.

Для лечения были использованы следующие антикоагулянты непрямого действия: дикумарин, пелентан, фенилин, неодикумарин, синкумар. Лечение начиналось с пробных доз, в дальнейшем вытитровывалась ежедневная поддерживающая доза антикоагулянта.

При анализе устойчивости к антикоагулянтам было выявлено некоторое снижение ее у лиц более пожилого возраста, что учитывалось при длительном амбулаторном лечении этих больных.

Протромбиновый показатель крови исследовался через 1—3 дня в стационаре, 1 раз в одну или 2 недели в амбулаторных условиях. Анализы мочи производились у амбулаторных больных 1—2 раза в месяц, в стационаре 1—2 раза в неделю.

У амбулаторных больных периодически исследовалась хрупкость капилляров, особенно при более сниженных уровнях протромбинового показателя крови. При амбулаторном лечении значительно расширился круг противопоказаний.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ**

Оценка антикоагулянтной терапии проводилась в основном по клиническому эффекту антикоагулянтов (влияние на боли)

и по их профилактическому действию (предупреждение коронарного тромбоза и снижение летальности). Электрокардиографическая динамика и трудоспособность были менее показательными критериями: первая ввиду наличия у большинства больных тех или иных патологических изменений до лечения, вторая вследствие того, что 75% больных к началу лечения были в возрасте 50 лет и старше и к концу лечения многие из них достигли пенсионного возраста.

Клинический эффект под влиянием лечения непрямыми антикоагулянтами был отмечен у 94% больных: у 47,9% (169 больных) он выражался в полном прекращении болевых приступов, у 46,2% (163 больных) — в уменьшении частоты и интенсивности их. У большинства больных проявление обезболивающего действия антикоагулянтов совпадало с достижением терапевтического уровня гипопротромбинемии.

С целью выявления причин, влияющих на эффективность антикоагулянтной терапии, полученные результаты были проанализированы в зависимости от клинических особенностей стенокардии, степени тяжести и давности заболевания.

Как видно из таблицы 2, наиболее эффективными были антикоагулянты у больных стенокардией, протекающей на фоне

Таблица 2

Результаты лечения антикоагулянтами в различных клинических группах стенокардии

Группы больных коронаросклеротической стенокардией	Общее число больных	Результаты лечения					
		Обезболено		Улучшение		Не эффективно	
		число	%	число	%	число	%
I. Без инфаркта и других сопутств. заб. леваний . . .	73	40	54,8	31	42,5	2	2,7
II. С гипертонической бо- лезнью . . . . .	109	55	50,5	47	43,1	7	6,4
III. Перенесшие инфаркт сер- дца . . . . .	64	34	53,1	28	43,8	2	3,1
IV. При наличии заболев.- источников экстракарди- альных влияний . . . . .	50	17	34,0	31	62,0	2	4,0
V. Перенесшие закрытую травму мозга . . . . .	57	23	40,4	26	45,6	8	14,0
Всего . . . . .	353	169	47,9	163	46,2	21	5,9

коронарного атеросклероза (без других заболеваний, усложняющих течение стенокардии), т. е. при стенокардиях «собственно коронарного генеза» по классификации Б. П. Кушелевского и А. Н. Кокосова.

Меньший эффект был в группе больных, у которых, помимо поражения коронарных сосудов, в генезе приступов могли играть роль и внекардиальные влияния. Неэффективным было лечение у 6% больных. Чаще это наблюдалось среди больных с выраженной клиникой постконтузионного синдрома и у страдающих тяжелой стенокардией (IV и V группы по степени тяжести).

Установлена также определенная зависимость эффективности антикоагулянтов от срока развития стенокардии. Наиболее эффективными они были при давности ее до 1 года. Это может указывать на обратимость возникающих при этом нарушений. При давности заболевания от 1—3 лет лечение непрямыми антикоагулянтами было менее эффективным, что может свидетельствовать о наибольшей опасности развития в этот период коронаротромбоза. При давности стенокардии 3 года и более эффективность обезболивающего действия непрямым антикоагулянтам вновь возрастает. Последнее обстоятельство можно поставить в связь с улучшением коллатерального коронарного кровоснабжения при большей давности стенокардии.

Продолжительность достигнутого клинического эффекта у половины больных сохранялась не менее полугода, у 1/4 части — 1 год и более (в отдельных случаях до 2—5 лет), составляя в среднем 7,5 месяцев.

Изучение влияния антикоагулянтов на электрокардиограмму не показало существенной динамики ее при длительной хронической стенокардии. Улучшение было отмечено у части больных, поступивших в период острого прединфарктного состояния.

Работающих среди наших больных было 210. После выписки из стационара все вернулись к труду. В диспансерной группе из 78 больных работали 51; в течение 5-летнего наблюдения 35 больных продолжали работать, несмотря на пенсионный возраст.

Антикоагулянтная терапия предупредила развитие инфаркта сердца у 351 больного из 353; у 2 б-х инфаркт сердца развился во время лечения непрямыми антикоагулянтами.

Отдаленные исходы, касающиеся коронаротромботических осложнений и летальности, были прослежены у 223 больных. Из них 145 прошли один курс лечения антикоагулянтами во время пребывания в стационаре. После выписки эти больные нами наблюдались и большинство из них не лечилось антико-

агулянтами при обострении болей. Отдаленные результаты проверены были через 3 года после прекращения лечения. Остальным 78 больным, находившимся на диспансерном учете, периодически при обострении болей повторялось лечение антикоагулянтами. Период наблюдения — не менее 5 лет.

В течение указанных периодов наблюдения инфаркт сердца развился в 5,4% случаев: у 12 из 223, из них у 10 во время перерыва в антикоагулянтной терапии. Наибольшее количество коронарных тромбозов было среди переносивших ранее инфаркт сердца — у 5 из 54, тогда как у неболевших им, последний развился только у 7 из 169, т. е. в 2 раза реже.

Учитывая периодичность течения стенокардии, а следовательно, и необходимость повторения антикоагулянтной терапии, недиспансерную группу больных можно, в известной мере, считать контрольной по отношению к диспансерной в оценке влияния антикоагулянтов на прогноз при этом заболевании. Установлено, что коронаротромботические осложнения среди диспансерных больных были почти в 3 раза реже, чем среди недиспансерных: у 2 из 78 (2,6%) и у 10 из 145 (6,9%).

Еще больше была выражена эта разница при рассмотрении частоты коронарного тромбоза в этих группах в зависимости от стадии коронарного атеросклероза. У больных без инфаркта в анамнезе (I—II стадия коронарного атеросклероза по А. Л. Мясникову) первичный инфаркт сердца был в 3,5 раза реже в диспансерной группе по сравнению с контрольной (у 1 из 61 и у 6 из 108). У больных III стадии коронарного атеросклероза разница в частоте повторного инфаркта сердца среди больных диспансерной и контрольной групп была менее выраженной (у 1 из 17 и у 4 из 37). Это свидетельствует о необходимости применения антикоагулянтов у больных коронарным атеросклерозом в более ранних стадиях, при первых клинических проявлениях стенокардии.

Соблюдение таких условий, как повторность и своевременность назначения антикоагулянтов при обострении болевых приступов стенокардии, могут обеспечить значительное уменьшение коронарных тромбозов, особенно у не болевших ранее инфарктом сердца. Помимо повторности, имеет значение также продолжительность лечения. Так, у 9 из 10 б-х с развившимся инфарктом сердца в контрольной группе лечение антикоагулянтами не было продолжительным (17—40 дней). Необходимо отметить также, что у 7 из 12 больных с развившимся инфарктом сердца, лечение антикоагулянтами не давало значительного кли-

нического эффекта, что в отдельных случаях послужило, видимо, причиной прекращения больными лечения.

Из 78 диспансерно-наблюдаемых больных инфаркт сердца развился у 2 больных в процессе лечения непрямыми антикоагулянтами. Это были больные с тяжелой стенокардией и недостаточным клиническим эффектом от лечения непрямыми антикоагулянтами. Дополнительное лечение гепарином одной из этих больных свело к минимальным электрокардиографические признаки, свидетельствовавшие о перенесенном ею мелкоочаговом инфаркте сердца. Надо полагать, что применение гепарина еще у 3 б-х, у которых наблюдалось нарастание болей, несмотря на прием непрямым антикоагулянтов, предупредило возможные тромботические осложнения.

Под влиянием антикоагулянтной терапии отмечалось значительное уменьшение летальности, которая составила 6,3% (14 из 223 б-х).

Систематическое повторение антикоагулянтной терапии (при обострении болей) привело к значительному уменьшению летальности; в контрольной группе умерло 13 из 145, в диспансерной — 1 из 78. Обращала на себя внимание значительно меньшая летальность среди больных без инфаркта в анамнезе (умерло 4 из 169 б-х) по сравнению с перенесшими его ранее (умерло 10 из 54 б-х). Повторное цикловое лечение при диспансерном наблюдении позволило предупредить летальные исходы у больных, не болевших ранее инфарктом сердца и уменьшить их в 4 раза у больных с постинфарктной стенокардией.

Проведенный анализ влияния продолжительности циклов на прогноз при стенокардии показал, что у не болевших ранее инфарктом сердца, но страдающих тяжелой стенокардией оказались эффективными долговременные (3—6 мес. и более) циклы, при менее тяжелой стенокардии были достаточно эффективными пролонгированные циклы (1—3 мес.). У больных с постинфарктной стенокардией лучшие исходы были при долговременных циклах, иногда до 2—2,5 лет. Преимущество более продолжительных циклов сказалось также и в том, что у 8 больных, леченных в течение 4—6 мес., в дальнейшем в течение 5 лет не было необходимости в повторном назначении антикоагулянтов.

Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами наблюдались в 7,2% случаев, из них половина приходилась на небольшую микрогематурию. Часте геморрагии были среди больных гипертонической болезнью. Частота их как в условиях стационара, так и поликлиники была почти одинаковой. При длительном приеме антикоагулянтов геморрагии могли на-

блюдаться при терапевтических уровнях протромбинового показателя крови, тогда как при лечении в условиях стационара — чаще при уменьшении его ниже терапевтического уровня. Анализ более тяжелых геморрагических осложнений, наблюдавшихся нами в стационаре в 0,2% случаев и в поликлинических условиях — в 1,4% случаев, показал, что основными причинами их были либо невыявленные противопоказания к лечению (латентное течение, таких заболеваний, как нефролитиаз и др.), либо бесконтрольный прием антикоагулянтов.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование коагулограммы во время болевого приступа стенокардии, не осложненного коронарным тромбозом, выявило, что наиболее постоянными были изменения таких показателей, как время толерантности плазмы к гепарину, время рекальцификации и содержание свободного гепарина крови. Изменение протромбинового показателя и особенно фибринолитической активности крови (по Бидвеллу) не были закономерными.

2. Наибольшее внимания заслуживает динамика теста толерантности плазмы к гепарину и содержания свободного гепарина крови, которая выражалась в одновременном повышении устойчивости к гепарину и увеличении содержания свободного гепарина в крови.

3. На основании литературных данных и проведенных исследований можно предположить, что клиническая ценность теста толерантности плазмы к гепарину (*in vitro*) заключается в том, что дает возможность судить об активности тромбопластических факторов, а следовательно, и о потенциальной готовности крови к свертыванию, увеличивающейся во время болевого приступа стенокардии.

4. Выявленную гепаринемию следует рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на активацию начальных этапов процесса свертывания крови. Компенсаторный характер гепаринемии подтверждается тем, что при больших величинах свободного гепарина крови выявляется тенденция к нормализации толерантности плазмы к гепарину. Небольшая степень гепаринемии не приводит к существенному изменению общей свертываемости крови.

5. Под действием непрямых антикоагулянтов возникает пассивная гепаринемия, обусловленная уменьшением выработки компонентов свертывания крови, образующих комплексные соединения с гепарином. Увеличение уровня гепарина в крови (в пределах физиологических величин) является одним из наибо-

лее важных факторов в положительном эффекте антикоагулянтов у больных атеросклеротической стенокардией, особенно при длительном лечении.

6. Приведенные в работе результаты антикоагулянтной терапии у больных стенокардией свидетельствуют о их высоком лечебно-профилактическом эффекте, выразившемся в уменьшении или устранении болей, в предупреждении коронарного тромбоза и улучшении прогноза (уменьшение коронартромботических осложнений и летальности в отдаленном периоде).

7. Наиболее выражено клиническое действие не прямых антикоагулянтов при стенокардиях «собственно коронарного» генеза, менее — при усложненном генезе болей. У первых больных при обострении болей показано возможно более раннее назначение антикоагулянтов, у вторых — при отсутствии эффекта от соответствующей предварительной терапии.

8. Постепенное нарастание частоты и силы болевых приступов у 74% больных хронической стенокардией указывает на возможность использования у них не прямых антикоагулянтов. Метод дозирования их должен предусматривать по возможности постоянство терапевтического уровня протромбинового показателя крови, что достигается подбором ежедневной поддерживающей дозы антикоагулянта. Прерывистый способ дозирования может быть методом выбора только при длительно действующих антикоагулянтах.

9. Определение толерантности плазмы к гепарину и свободного гепарина крови во время болевого приступа стенокардии может иметь известное прогностическое и диагностическое значение: менее благоприятным является большая степень повышения толерантности к гепарину, чем увеличения свободного гепарина крови; повышение толерантности к гепарину, ускорение рекальцификации и увеличение ПТП, при резком дефиците гепарина, говорят о более реальной угрозе тромбоза или же о развитии его (при наличии клиники).

10. При купировании длительного болевого приступа стенокардии анальгетическими и наркотическими средствами динамика указанных показателей может более правильно ориентировать в отношении необходимости включения в терапию, наряду с непрямыми антикоагулянтами также и гепарина: при недостаточной компенсаторной гепаринемии необходима заместительная терапия (гепарин), наряду с лечением непрямыми антикоагулянтами.

11. В процессе лечения антикоагулянтами имеет значение периодическое определение толерантности к гепарину и свобод-

ного гепарина крови (исходя из представлений о их клинической ценности), так как это может помочь более правильно оценить эффективность так называемого «терапевтического» уровня протромбинового показателя крови. Если оптимальные величины указанных показателей установлены при более высоком уровне ПТП, чем 50%, то этого уровня необходимо и придерживаться в дальнейшем у данного больного. Резкое торможение протромбиновой активности (не обоснованное адекватностью изменения указанных двух показателей) не является безразличным для организма и, как свидетельствуют литературные данные, не предупреждает тромбообразования.

12. Обострение болей, несмотря на лечение непрямыми антикоагулянтами, также указывает на необходимость контроля эффективности проводимой терапии по указанным двум тестам или другим, имеющим аналогичное клиническое значение. При неадекватном снижении толерантности плазмы к гепарину и отсутствии эффективного уровня гепарина можно предполагать резкое торможение функциональной способности гепариноцитарного аппарата, связанное с активностью атеросклеротического процесса. В этих случаях показано временное включение в терапию достаточных доз гепарина, наряду с непрямыми антикоагулянтами. Адекватная же динамика дополнительных тестов уровню протромбинового показателя крови дает основание думать об усложненном генезе стенокардии в данном случае.

13. Периодичность течения приступов у больных хронической стенокардией ставит вопрос о диспансеризации этих больных для своевременного повторения циклов антикоагулянтной терапии при обострении болей. Эффективность и целесообразность такого лечения подтверждается значительным снижением коронаротромботических осложнений и летальности установленными при длительных сроках наблюдения.

14. Анализ причин развития коронаротромботических осложнений показал, что чаще всего они сводились к несвоевременному назначению непрямы антикоагулянтов, преждевременному прекращению лечения; в единичных случаях они были обусловлены отсутствием дифференцированного подхода к выбору антикоагулянтов: прямого и непрямого действия. Необходимость включения в терапию первых (наряду с непрямыми) может быть выяснена при проведении рекомендуемых дополнительных исследований.

15. Большая клиническая эффективность непрямы антикоагулянтов у больных стенокардией с небольшой давностью заболевания (до 1 года), а также лучший прогноз у не болевших

ранее инфарктом сердца, дают основание надеяться на особую перспективность антикоагулянтной терапии при первых клинических проявлениях стенокардии (в более ранних стадиях коронарного атеросклероза).

16. Антикоагулянтная терапия должна проводиться в плане комплексного использования всех средств, применяемых при стенокардии и атеросклерозе.

Учитывая необходимость проведения дополнительных исследований в целях обеспечения как эффективности лечения, так и профилактики геморрагических осложнений, антикоагулянтная терапия должна проводиться в условиях специализированной помощи и строгого учета противопоказаний к ней.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Применение антикоагулянтов при грудной жабе. Сб. трудов факульт. терапевт. клиники СГМИ. «Вопросы кардиологии и ревматизма». 1959, стр. 188—197.

2. Клиническое изучение фенилина у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, Тер. архив, 1959, 4, 52—54 (совм. с Е. Д. Шмидт).

3. Долговременное лечебно-профилактическое применение антикоагулянтов при грудной жабе. Тезисы 1-й межобластной конференции терапевтов Урала и Приуралья. Свердловск, 1960, стр. 82—83.

4. Резерпино-антикоагулянтная терапия гипертонической болезни, сопровождающейся стенокардией. Клиническая медицина, 1962, 3, стр. 95—100 (Совм. с Б. П. Кушелевским, Ф. Я. Розенблат и А. Н. Кокосовым).

5. Сравнительное клиническое изучение нового антикоагулянта — синкумара (синтрома). Кардиология, 1962, 6, стр. 66—68.

6. Состояние свертывающей системы крови во время болевого приступа стенокардии. Сб. трудов факульт. терапевт. клиники СГМИ. «Стенокардия и инфаркт миокарда». 1965, стр. 46—52.

7. Повторное цикловое лечебно-профилактическое применение антикоагулянтов у больных стенокардией. Там же, 1965, стр. 61—69.

---