

# КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ЛОКАЛЬНОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ

COMBINATION THERAPY IN PATIENTS  
WITH UNSTABLE ANGINA USING  
THE METHOD OF LOCAL EXTERNAL  
COUNTER PULSATION OF THE  
DAGESTAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
OF MINZDRAV OF RUSSIA DEPARTMENT  
OF THERAPY FACULTY DGMU

**S. Shamilova**  
**M. Kudaev**  
**Z. Ataeva**  
**Ja. Ahmedova**  
**A. Beybalaeva**

*Summary.* This study involved 83 patients with unstable angina, who were randomized into two groups—the I-th group, the patient of which was carried out combined treatment (standard medical treatment and a 20-day course of local external counterpulsation) and the II group, when only standard medical treatment was carried out. The use of local external counter pulsation along with standard drug therapy results in more severe and persistent anti-anginal effect and to improve the quality of life of patients with unstable angina, and also contributes to the stabilization of indicators of endothelial dysfunction and non-specific subclinical inflammation.

*Keywords:* unstable angina, local external counterpulsation, angina attacks, endothelial dysfunction.

**Шамилова Сабина Гаджимагомедовна**

*К.м.н., ассистент, ФГБОУ ВО Дагестанский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России*

*Sabina.shamilova.84@mail.ru*

**Кудаев Магомед Тагирович**

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Дагестанский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России*

**Атаева Зульмира Наримановна**

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Дагестанский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России*

**Ахмедова Джамия Абдуллаевна**

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Дагестанский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России*

**Бейбалаева Амина Мусаибовна**

*Аспирант, ФГБОУ ВО Дагестанский Государственный  
Медицинский Университет Минздрава России*

*Аннотация.* В данном исследовании участвовали 83 пациента с нестабильной стенокардией, которые были рандомизированы на две исследуемые группы — I-я группа, больным которой проводилось комбинированное лечение (стандартное медикаментозное лечение и 20-дневный курс локальной наружной контрпульсации) и II-я группа, когда проводилось только стандартное медикаментозное лечение. Применение локальной наружной контрпульсации наряду со стандартной медикаментозной терапией приводит к более выраженному и стойкому антиангинальному эффекту и к улучшению качества жизни пациентов с нестабильной стенокардией, а также способствует стабилизации показателей эндотелиальной дисфункции и неспецифического субклинического воспаления.

*Ключевые слова:* нестабильная стенокардия, локальная наружная контрпульсация, ангинозные приступы, эндотелиальная дисфункция.

## Актуальность

Среди населения Российской Федерации (РФ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место по частоте осложнений и смертности. В 2016 г. смертность от ССЗ в РФ составила 615 случаев на 100 тыс. населения, являясь одной из самых высоких в мире. А в структуре смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения в РФ ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции и составляет 59,6% [5, 4, 7]. Нестабильная стенокардия (НС) как период обострения ИБС,

является причиной развития острого инфаркта и внезапной смерти. Для лечения пациентов с НС применяются как медикаментозная терапия, так и ангиопластика и аортокоронарное шунтирование [2]. Но, тем не менее, возникают ситуации, когда медикаментозная терапия не дает положительного эффекта, а проведение операции реваскуляризации невозможно — при наличии противопоказаний, при тяжелом диффузном поражении коронарных артерий и для тех, у кого повторная реваскуляризация не может быть выполнена или сопряжена с высоким риском. В связи с этим в последнее время активно изучаются новые подходы к лечению больных НС

с вовлечением неинвазивных методов. К числу наиболее эффективных на сегодняшний день методов защиты миокарда от ишемического повреждения относят такие известные способы как наружная контрпульсация (НКП) и дистанционное ишемическое preconditionирование (ДИП).

С 1998 года метод НКП одобрен Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарств (США, FDA) для лечения стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и кардиогенного шока. В основе НКП лежит известный принцип об увеличении коронарного кровотока при повышении диастолического давления в аорте. Клинический эффект НКП обусловлен запуском различных механизмов: стимуляцией развития коллатералей, улучшением эндотелиальной функции, усилением функции левого желудочка и периферических эффектов [10].

ДИП заключается в повышении устойчивости миокарда к ишемии после создания одного или нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии в анатомически удаленных от сердца органах и тканях (почка, тонкая кишка, нижняя конечность) [8]. Экспериментальные данные доказывают, что во время кратковременного ишемического эпизода в конечности происходит выброс в кровеносное русло таких медиаторов, как аденозин, брадикинин, опиоиды, норадреналин свободные радикалы. Во время последующей реперфузии медиаторы разносятся по всему организму, в том числе и в сердце. В свою очередь в сердце происходит активация внутриклеточного мессенджера- протеинкиназы С, под действием которой АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. За счет этого происходит укорочение потенциалов действия кардиомиоцитов. Такой эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря этому миокард лучше переносит ишемию [6, 9].

Учитывая результаты предыдущих исследований, мы предлагаем модификацию, разработанную на кафедре терапии ФПК и ППС, «Дагестанского государственного медицинского университета» с помощью аппарата для тренировки коллатерального кровообращения (аппарат Рамазанова-Далгата) — это метод локальной наружной контрпульсации (ЛНК).

ЛНК — это неинвазивный и атравматический способ, с помощью которого можно добиться увеличения перфузионного давления в коронарных артериях за счет

увеличения диастолического давления в аорте (по аналогии с НКП), а с другой стороны, пережатие бедренных артерий приводит к кратковременной ишемии нижних конечностей, вызывая эффект ДИП [1]. Методика ЛНК заключается в чередовании компрессии и декомпрессии бедренных артерий и вен с помощью оригинального аппарата для тренировки коллатерального кровообращения. Используя накопленный опыт и высокую эффективность методов НКП и ДИП аналога ЛНК у больных ИБС, представляется актуальным изучение эффективности этого способа в комбинированном лечении больных нестабильной стенокардией.

### Цель исследования

Изучить влияние комбинированной терапии с применением метода ЛНК на динамику клинического состояния, маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции, и качества жизни у больных нестабильной стенокардией.

### Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 83 пациента с НС с умеренным риском развития неблагоприятных исходов по шкале TIMI. Все пациенты путем рандомизации разделены на две группы: I группа, (n=52) — основная группа, пациенты которой, получали комплексное лечение, включающее стандартное медикаментозное лечение и 20 — дневный курс ЛНК, по методике разработанной и внедренной на кафедре терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ»; II группа, (n=31) — группа контроля, пациенты которой получали только стандартное медикаментозное лечение. Группы больных НС были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: среднему значению количества приступов стенокардии и принятых доз нитроглицерина в сутки, факторов риска, общей фракции выброса, уровню общего холестерина и липопротеидов в крови.

В качестве базисной терапии все больные НС получали общепринятую медикаментозную терапию статинами, аспирином, гепарином, нитратами, β- адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, при необходимости диуретики, антагонисты кальциевых каналов и сосудистая терапия согласно национальным рекомендациям Российского кардиологического общества, Американского и Европейского обществ кардиологов [7].

Процедура ЛНК заключалась в следующем: с помощью устройства создавали цикл компрессии и декомпрессии бедренных артерий и вен. Весь цикл составлял 2 минуты. Длительность лечебного процесса 30 минут. Процедуры ЛНК проводились 2 раза в день 7 дней в неделю. До и после проведенного лечения изучались

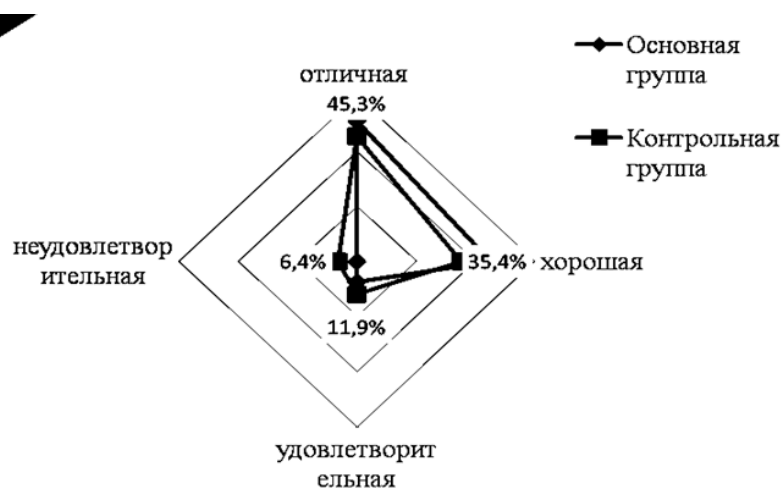


Рис. 1. Клиническая эффективность методов лечения.

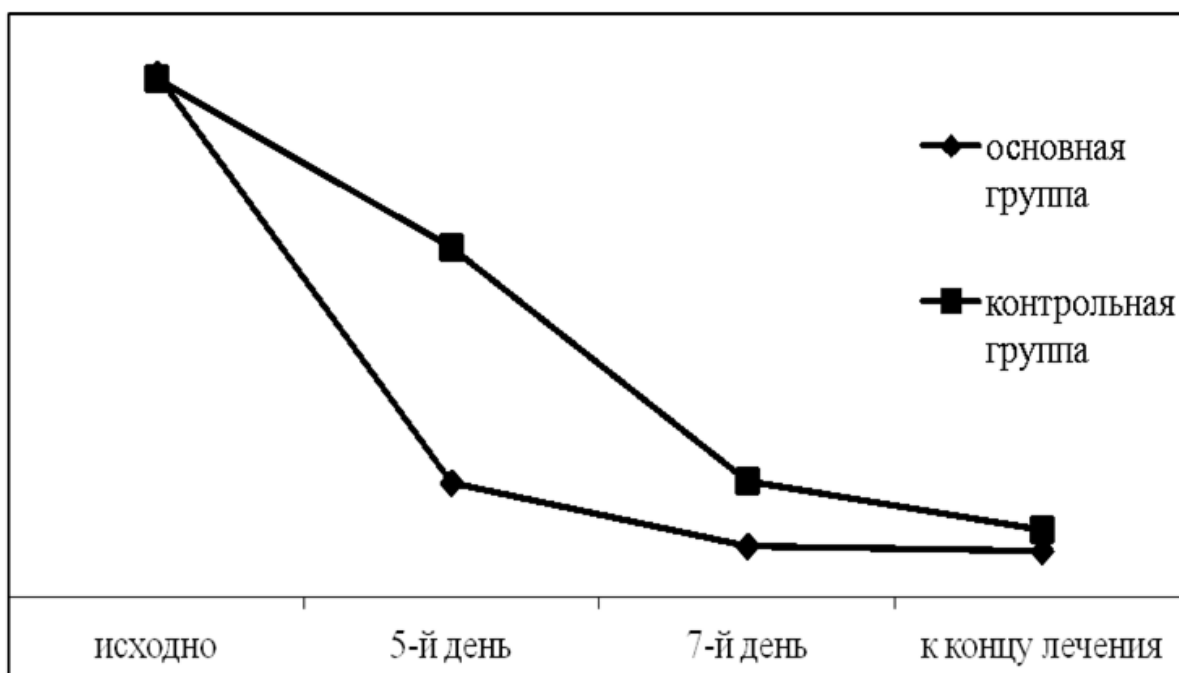


Рис. 2. Динамика количества приступов стенокардии.

клинико-функциональное состояние (количество приступов стенокардии в сутки и потребность в нитроглицерине, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), показатели неспецифического субклинического воспаления (С-реактивный белок) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) (эндотелин-1–21 (ЭТ-1), оксида азота (NO)). Для оценки тяжести стенокардии использовался Сизтловский опросник стенокардии (SAQ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Оценка клинической эффективности проводимой терапии проводилась по следующим критериям: динамика субъективного состояния (уменьшение или исчезновение ангинозных болей), суточная потребность в нитроглицерине, достижение оптимальных значений артериального давления и частоты сердечных сокра-

Таблица 1. Динамика частоты ангинозных приступов и частоты приема нитроглицерина в группах

Параметры		Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=31)	p1-2
Средняя частота ангинозных приступов за сутки	Исходно	4,48±1,33	4,44±0,77	0,77
	После лечения	0,44±0,27*	0,99±0,43**	0,003
Средняя частота приема нитратов за сутки	Исходно	3,60±0,61	3,49±0,75	0,78
	После лечения	0,09±0,04*	1,05±0,21**	0,001

Примечание: p — достоверность разницы показателей по сравнению с исходными величинами по Стьюденту; \* — p<0,001, \*\* — p<0,01, p1-2 — достоверность разницы показателей между группами.

Таблица 2. Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной группе больных нестабильной стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа, n=52 (M±m)	
	«до»	«после»
СРБ, мг/л	5,2±0,09**	3,9±0,15
ЭТ-1, фмоль/мл	2,8±2,1**	1,25±0,54
NO, мкмоль/л	14,3±5,6*	19,3±3,6

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,001, по сравнению с группой больных «после» (парный t-критерий Стьюдента)

Таблица 3. Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в контрольной группе больных нестабильной стенокардией

	Контрольная группа, n=31 (M±m)	
	«до»	«после»
СРБ, мг/л	5,3±0,14*	4,6±0,14
ЭТ-1, фмоль/мл	2,6±1,5	1,98±0,97
NO, мкмоль/л	14,9±5,8	15,8±5,3

Примечание: \*p<0,01, по сравнению с группой больных «после» (парный t-критерий Стьюдента)

щений, количество дней, необходимых для стабилизации состояния, и частота развития осложнений. Более выраженный клинический эффект был отмечен у больных, получавших дополнительно метод ЛНК. Отличный и хороший эффекты наблюдались у 95% больных, получавших комплексное лечение, у 81% больных (p<0,05) в группе медикаментозного лечения.

В ходе исследования учитывались дни стабилизации приступов стенокардии. Было выявлено, что количество ангинозных болей в день статистически снижалось к 5,33±3,69 дню госпитализации в группе с использованием ЛНК-терапии по сравнению с исходным (p<0,05) и в дальнейшем сохранялось на достигнутом уровне до конца лечения (p>0,05). Тогда, как в группе со стан-

дартным медикаментозным лечением достоверное снижение количества ангинозных приступов в день было отмечено к 7,06±0,64 дню, и затем постепенное снижение по окончании курса лечения по сравнению с началом лечения (p<0,05) (рис. 2).

После лечения наблюдалось статистически значимое снижение количества приступов стенокардии и количество приема нитроглицерина при использовании обоих методов лечения. При поступлении в основную группу среднее количество приступов за сутки составляло 4,48±1,33, то при выписке количество ангинозных приступов снизилось более чем на 90% (0,44±0,27). А в группе контроля частота ангинозных приступов снизилась на 79% по сравнению с их количеством при поступле-

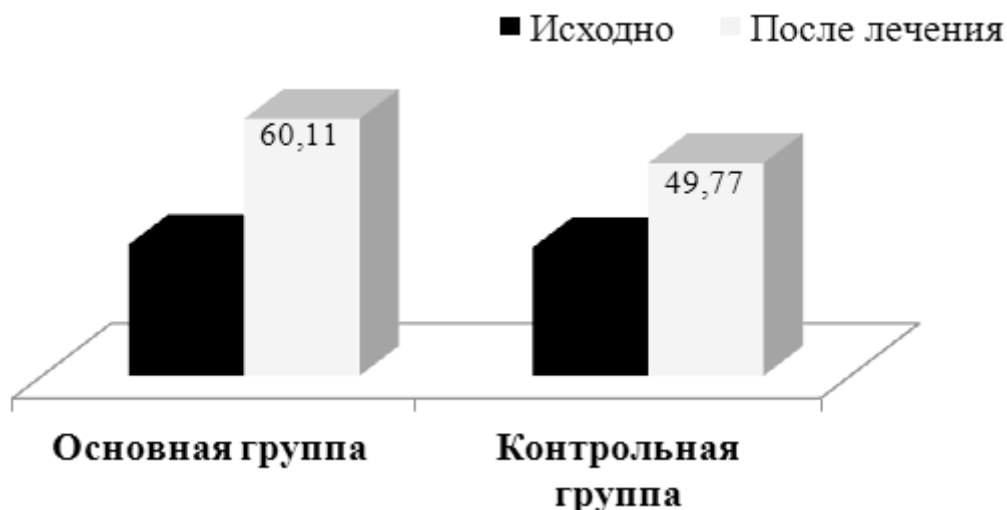


Рис. 3. Динамика общего значения качества жизни

нии (с  $4,44 \pm 0,77$  до  $0,99 \pm 0,43$ ). Потребность в приеме нитратов сократилась в основной группе с  $3,60 \pm 0,61$  до  $0,09 \pm 0,04$  и в группе больных, получавших только стандартное лечение с  $3,49 \pm 0,75$  до  $1,05 \pm 0,21$  (табл. 1).

Как известно, нарушения коронарного кровотока той или иной степени компенсации при НС ассоциированы с процессами воспаления и эндотелиальной дисфункции. приоритетным механизмом действия контрпульсации является улучшение эндотелиальной функции и реализуется этот механизм за счет улучшения кровотока в органах. Дисфункция эндотелия, которая лежит в основе многих патологических процессов, в том числе, атерогенезе, характеризуется дисбалансом между мощным вазоконстриктором ЭТ-1 и вазодилатором NO. В нашем исследовании результаты определения динамики маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции свидетельствуют о выраженном положительном эффекте ЛНК на изученные показатели. Курс ЛНК статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) снижает сывороточные уровни СРБ (с  $5,2 \pm 0,09$  до  $3,9 \pm 0,15$  мг/л) и ЭТ-1 (с  $2,8 \pm 2,1$  до  $1,25 \pm 0,54$  фмоль/мл) у больных НС основной группы и одновременно достоверно повышает уровень NO (с  $14,3 \pm 5,6$  до  $19,3 \pm 3,6$  мкмоль/л) в сыровотке крови, тогда как в группе с медикаментозной терапией отмечается не столь яркое статистически значимое снижение этих показателей после проведенного лечения (СРБ —  $5,3 \pm 0,14$  до  $4,6 \pm 0,14$ , ЭТ-1 — с  $2,6 \pm 1,5$  до  $1,98 \pm 0,97$  фмоль/л) и сывороточные уровни NO не претерпевали статистически значимых изменений ( $p > 0,05$  (табл. 2,3).

Согласно результатам опросника качества жизни (SAQ) больных НС статистически значимое улучшение общего значения качества жизни отмечалось при применении обоих способов лечения, но более суще-

ственные изменения отмечались у пациентов основной группы (КЖ - с  $30,09 \pm 1,07\%$  до  $60,17 \pm 1,23\%$ ) тогда как, у пациентов контрольной группы этот показатель улучшился незначительно по сравнению с исходным (КЖ — с  $30,75 \pm 1,12\%$  до  $49,77 \pm 1,8\%$ ) (достоверность разницы между группами после лечения  $p = 0,001$ ) (рис. 3).

Нестабильная стенокардия, как особая форма обострения ИБС, характеризуется возрастанием риска инфаркта миокарда и смерти, который сохраняется повышенным риском в течение 4–8 недель (5–10% и 2–3%) [3]. В связи с этим через месяц после лечения нами было обследовано 45 человек из обеих групп, а это 30 человек из группы получавших наряду с традиционной медикаментозной терапией метод ЛНК, и 15 человек из группы получавших только стандартное медикаментозное лечение.

Следует отметить, что у большинства пациентов основной и контрольной групп в результате лечения было выявлено улучшение самочувствия в виде снижения ангинозных приступов и уменьшения потребности в нитроглицерине. Однако в ходе исследования умер 1 пациент из контрольной группы из-за развития повторного инфаркта миокарда, у 2 больных было зафиксировано развитие осложнений: у 1 — острый инфаркт миокарда, у 1 пациента не удалось стабилизировать артериальное давление на рабочих цифрах. За время наблюдения общее число повторных госпитализаций в основной группе было ниже и составило 4, а в группе контроля — 5 ( $p = 0,4$ ) (рис. 4). Отмечена хорошая переносимость метода ЛНК, за время проведения процедур не наблюдалось побочных эффектов.

У больных получавших стандартное медикаментозное лечение через месяц после окончания лечения

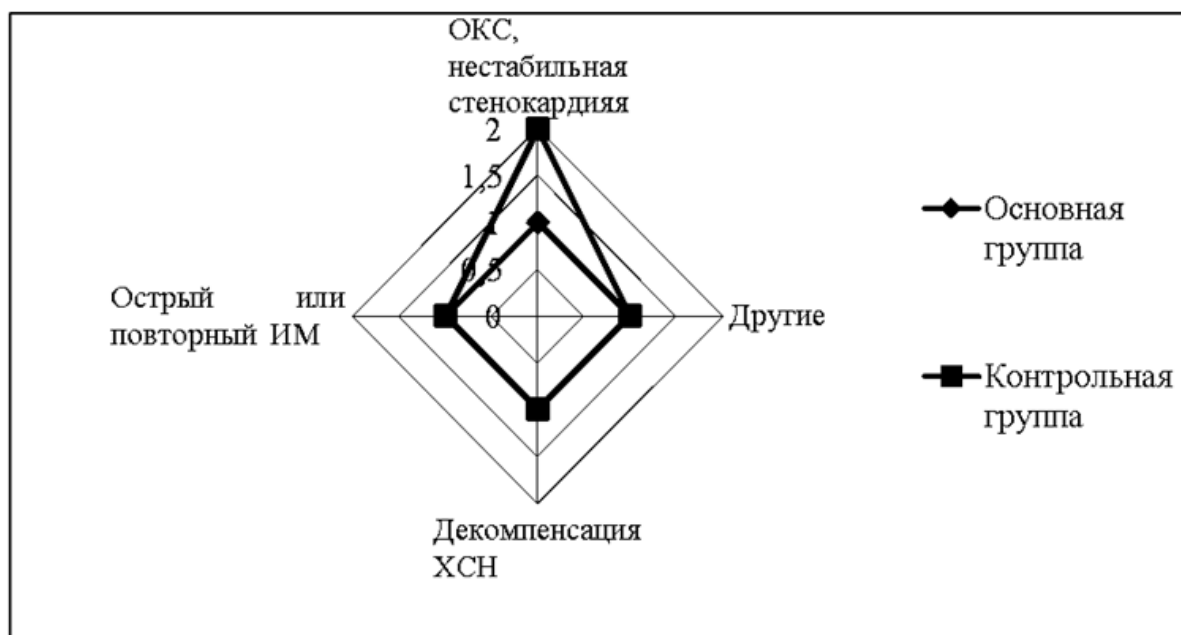


Рис. 4. Причины повторных госпитализаций

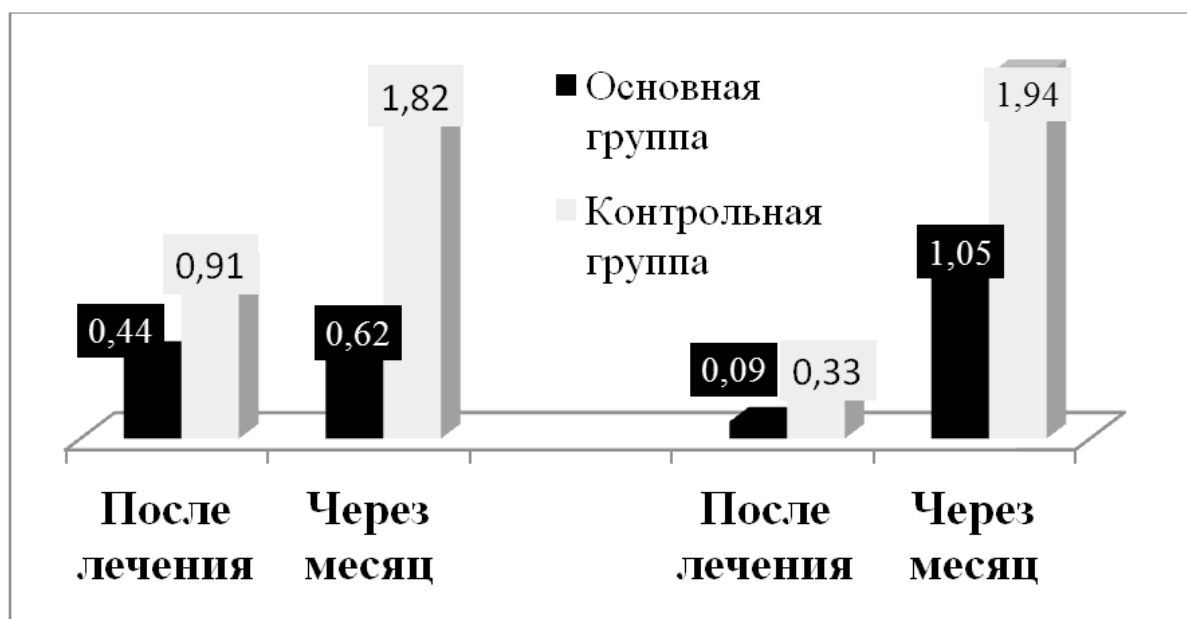


Рис. 5. Динамика ангинозных приступов и потребности в нитратах у больных ИС через месяц после лечения.

количество ангинозных приступов достоверно изменилось с  $0,91 \pm 0,43$  до  $1,82 \pm 0,31$  ( $p < 0,05$ ). Но данный показатель через месяц исследования был достоверно ниже, чем в момент поступления в стационар. Потребность в нитратах также выросла по сравнению с результатом с  $1,05 \pm 0,21$  до  $1,94 \pm 0,33$ . У больных, которым дополнительно к стандартному лечению применяли метод ЛНК, количество ангинозных приступов и суточная потреб-

ность в нитратах оставались практически на том же уровне, что и к концу лечения ( $p > 0,05$ ) и эпизоды стенокардии возникали реже по сравнению с группой контроля (рис. 5).

Таким образом, применение метода ЛНК в комплексном лечении больных ИС способствует возникновению более выраженного и стойкого антиангинального эффекта.

## Выводы

1. Метод локальной наружной контрпульсации является клинически эффективным и безопасным методом в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией, так как приводит к более выраженному и стойкому антиангинальному эффекту (статистическому значимому снижению приступов стенокардии на 91,2%.

2. Комбинированное лечение с применением локальной наружной контрпульсации больных нестабильной стенокардией способствует стабилизации показателей эндотелиальной дисфункции и неспецифического субклинического воспаления, выражающейся в:

- ◆ достоверном повышении уровня сывороточного оксида азота на 74,1%;

- ◆ достоверном снижении уровней сывороточных Эндотелина-1 на 55,6% и С-реактивного белка на 25%;

3. Проведение курса локальной наружной контрпульсации в дополнение со стандартной медикаментозной терапией приводит к улучшению качества жизни пациентов с нестабильной стенокардией, что проявляется повышением физической активности, стабилизации стенокардии и снижения тяжести заболевания в группе комплексного лечения ( $p < 0,05$ ).

4. Разработанный способ комбинированного лечения может широко применяться в практическом здравоохранении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Басалай М. В., Барсукевич В. Ч., Булгак А. Г. Локальное и дистантное ишемическое кондиционирование миокарда: поиск возможностей кардиопротекции // Вестник Нац. АН Беларуси. Сер. мед. Наук. — 2012. — № 3. — С. 22–28.
2. Беленков Ю.Н., Карпов Р.С, Габрусенко С.А, Рябов В. В. Усиленная наружная контрпульсация // Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том II / Под ред. Беленкова Ю. Н., Карпова Р. С. — Томск: Изд-во Медицинская компания АЛИМПЕКС, 2005. — С. 121.
3. Белялов Ф.И., Мальцева Л. Е., Ягудина Р. Н. Связь нестабильной стенокардии с тревогой и депрессией // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — № 3 (2). — С. 35–36
4. Дианов М.А., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. Здравоохранение в России // Стат. сб. Росстат. — Москва, 2013. — С. 380.
5. Латфуллин И. А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение / И. А. Латфуллин. — 2-е изд., оп. и перераб. — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. — 426 с.
6. Лямина Н.П., Карпова Э. С., Котельникова Е. В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике // Клиническая медицина. — 2014. — № 2. — С. 23–29.
7. Рекомендации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца. — Москва, 2013. — С. 53.
8. Шевченко Ю.Л., Асташев П. Е., Матвеев С. А., Гудымович В. Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. № 6 (2). — С. 9–15.
9. Шурыгин М.Г., Шурыгина И. А. и др. Прекодиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. — 2013. — № 4. — С. 206–209.
10. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score o Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta– analysis, JAMA. — 2008. -№ 2. — P. 197–208.

© Шамилова Сабина Гаджимагомедовна ( Sabina.shamilova.84@mail.ru ), Кудаев Магомед Тагирович,

Атаева Зульмира Наримановна, Ахмедова Джамиля Абдуллаевна, Бейбалаева Амина Мусаибовна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»