

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
НИИ кардиологии (Санкт-Петербург)**

**Дифференцированное применение бета-
блокаторов и антагонистов кальция при
лечении стабильной стенокардии
напряжения
(пособие для врачей)**



ИНКАРТ

Санкт-Петербург 2000

Дифференцированное применение бета-блокаторов и антагонистов кальция при лечении стабильной стенокардии напряжения: Пособие для врачей / Э.В.Кулешова, В.М.Тихоненко, Е.А.Демченко; Под ред. В.А.Алмазова. – СПб.: 2000. – 24 с.: ил.

В пособии представлены методы подбора и показания к дифференцированному применению бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция у больных стабильной стенокардией напряжения, основанные на комплексной оценке клинической симптоматики, результатов повторных и парных велоэргометрических тестов и изменений показателей, характеризующих коронарный резерв.

Пособие, составлено в НИИ кардиологии МЗ РФ д.м.н. Э.В.Кулешовой, к.м.н. В.М.Тихоненко и Е.А.Демченко под редакцией академика РАМН профессора В.А.Алмазова и предназначено для врачей-кардиологов и терапевтов, преподавателей, клинических ординаторов и студентов медицинских ВУЗов.

Издательство АОЗТ Институт кардиологической техники. Лицензия на осуществление издательской деятельности ЛР № 065572 выдана Комитетом Российской Федерации по печати 16.12.97 г.

Адрес издательства: 194156 г. Санкт-Петербург, пр Пархоменко, д. 15, АОЗТ “ИНКАРТ”. Тираж 1000 экз

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое распространение хирургических методов лечения стенокардии, основным, по-прежнему, остается медикаментозное, включающее применение препаратов трех основных групп: нитратов, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Эффективность указанных средств при стенокардии сомнений не вызывает, однако проблема выбора оптимального варианта лечения для каждого пациента остается актуальной. В повседневной врачебной деятельности выбор препаратов осуществляется, как правило, эмпирически, что приводит к излишним затратам времени и средств, но не всегда – к желаемому результату. Повысить эффективность лечения можно за счет индивидуального подбора лекарственных средств с учетом патогенеза ишемии миокарда у каждого больного и особенностей реакции на препарат.

Использование изложенных в настоящем пособии приемов, позволяющих выделить категории больных, у которых применение бета-адреноблокаторов или антагонистов кальция будет наиболее эффективным, дает возможность сократить время, необходимое для выбора наиболее активного препарата, и улучшить результаты лечения больных стенокардией напряжения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Показанием к применению метода является выбор медикаментозной терапии больных стенокардией напряжения стабильного течения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Противопоказаний к применению метода нет. При наличии противопоказаний к проведению нагрузочных тестов необходимая информация может быть получена при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Необходимое оборудование включает велоэргометр любого типа: ER 900 (800, 900 L) Германия, Эрих Эгер ГмбХ & Ко.КГ, номер регистрации 95/21, Ergo-Line, Майнхардт Б.В., Нидерланды (номер регистрации 89/84), велоэргометр ВЭ-06, Жулянский машиностроительный завод, г. Вишневатый, Украина (номер регистрации 92/135-292) и/или холтеровские мониторы любой конструкции. В этом случае предпочтительны аппараты с комбинированной регистрацией ЭКГ и АД, например, «Кардиотехника-4000 АД» (Инкарт, Россия, 95/311-51).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕТОДА

Патогенетическое обоснование дифференцированного применения бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция при стенокардии напряжения

Причиной стенокардии напряжения является остро возникающее несоответствие между возрастающей во время физической нагрузки потребностью миокарда в кислороде и невозможностью адекватного увеличения коронарного кровотока из-за атеросклеротического поражения венечных артерий. Однако в большинстве случаев стенокардия по патогенезу является «смешанной», и наряду с органическим атеросклеротическим поражением – фиксированной коронарной обструкцией, в ее возникновении имеет значение преходящее уменьшение коронарного кровотока – динамический коронарный стеноз, как правило, связанный с изменениями сосудистого тонуса (Raffenbeul, Lichtlen, 1982). У разных пациентов соотношение фиксированного и динамического компонентов может различаться, определяя особенности клинической симптоматики и течения стенокардии напряжения (Mazeri, 1985). Ликвидировать несоответствие между потребностью и доставкой кислорода можно за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде, и/или увеличения коронарного кровотока.

Бета-адреноблокаторы считаются препаратами первого ряда при лечении стенокардии напряжения, однако лишь около 40% больных, которым показано назначение этих препаратов, получают их систематически.

Наиболее важным эффектом бета-блокаторов при стенокардии является уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и контрактильности миокарда. При снижении ЧСС увеличивается время коронарного кровотока и перфузии миокарда во время удлинненной диастолы. Повышенная ЧСС является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза у больных ИБС. Урежение ЧСС под влиянием бета-блокаторов считается одним из механизмов снижения риска летального исхода при ИБС.

Бета-блокаторы смещают кривую диссоциации гемоглобина вправо, приводя к увеличению отдачи кислорода миокарду. Они вызывают перераспределение кровотока между субэпикардальными и субэндокардиальными слоями миокарда, улучшая кровоснабжение последних.

Таким образом, результирующий эффект бета-блокаторов, определяющий их выраженное антиангинальное и антиишемическое действие, состоит в нормализации соотношения между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Снижая скорость выброса крови из левого желудочка, бета-блокаторы уменьшают «гемодинамический удар», что предупреждает повреждение эндотелия сосудистой стенки, особенно в области атеросклеротической бляшки, и снижают агрегационную активность тромбоцитов, что в известной степени предупреждает развитие острых коронарных синдромов. Блокируя воздействие катехоламинов на миокард, бета-адреноблокаторы повышают порог фибрилляции желудочков.

Важным свойством бета-блокаторов является их способность сохранять жизнеспособность сердечной мышцы в условиях оксидативного стресса. Последний развивается при восстановлении кровотока в ишемизированном миокарде (феномен ишемии/реперфузии) и обусловлен продукцией свободных радикалов – молекул, обладающих высокой агрессивностью в отношении клеточных мембран и вызывающих повреждение кардиомиоцитов. Бета-блокаторы повышают устойчивость миокарда к воздействию свободных радикалов, то есть, обладают антиоксидантной активностью. Выраженность антиоксидантных свойств прямо зависит от способности растворяться в жирах (липофильности) бета-блокаторов и наиболее высока у карведилола и пропранолола. Таким образом, эти препараты являются весьма эффективными при вторичной профилактике ИБС. Они снижают летальность и уменьшают частоту возникновения повторного инфаркта миокарда при назначении их больным в раннем постинфарктном периоде, что было показано в ряде многоцентровых исследований.

Вместе с тем установлено, что во время физической нагрузки при повышении активности симпатической нервной системы усиливается стимуляция альфа₁-адренергических рецепторов, расположенных в стенке крупных коронарных артерий (Feigl, 1987). В результате артерии суживаются, просвет сосуда в месте существующего атеросклеротического поражения уменьшается, и функциональная значимость органического стеноза возрастает (Heusch, 1990). Таким образом, блокаторы адренергических бета-рецепторов, воздействуя на рецепторный аппарат венечных артерий, могут способствовать вазоконстрикции и препятствовать увеличению коронарного кровотока при усилении работы сердца, в связи с чем эффективность бета-блокаторов при лечении стенокардии напряжения у больных с выраженным динамическим коронарным стенозом может быть низкой. В этих случаях более выраженный эффект можно ожидать от применения препаратов с вазодилатирующим действием, в частности – антагонистов кальция.

Применяемые в настоящее время антагонисты кальция (АК) подразделяются на три различных структурных класса : дигидропиридины, включающие нифедипин, амлодипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нисоль-

дипин, нитрендипин; фенилалкиламины, представителем которых является верапамил, и бензотиазепины, к которым относится дилтиазем.

Механизм действия антагонистов кальция заключается в их способности блокировать L-тип кальциевых каналов и предотвращать возрастание внутриклеточной концентрации свободного (ионизированного) кальция или устранять его действие на определенные функции клеток, в частности, подавлять сокращение гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижать сократительную активность миокарда и урежать ЧСС.

Различия в свойствах АК определяют их тканевую специфичность и особенности фармакологического действия. Дигидропиридиновые производные в зависимости от вида препарата в 10 - 100 раз сильнее влияют на сосуды, чем на миокард, поэтому обладают менее выраженным кардиодепрессивным действием и не влияют на синусовый и атриовентрикулярный узел. Сосудистая селективность может рассматриваться как желательное явление, так как обеспечивает коронарную и периферическую вазодилатацию без подавления сократительной активности миокарда, однако недостатком высокой сосудистой селективности является рефлекторная адренергическая стимуляция. Она возникает в ответ на резкое снижение периферического сопротивления, приводит к тахикардии и увеличению сократительной активности миокарда, в результате чего повышается потребность миокарда в кислороде. Именно это обстоятельство послужило основанием для комбинации дигидропиридных производных с бета-адреноблокаторами.

Наиболее выраженная реакция наблюдается при приеме дигидропиридинов короткого действия (нифедипин в капсулах и таблетках). Минимальное усиление адренергической стимуляции отмечено при назначении дигидропиридиновых производных длительного действия (амлодипин, фелодипин, нифедипин ретард или GITS).

В отличие от дигидропиридинов специфичность верапамила и дилтиазема в отношении сосудов, миокарда и проводящих тканей атрио-вентрикулярного (АВ) соединения практически одинакова, поэтому, наряду с вазодилатацией, эти препараты урежают ЧСС, замедляют АВ проведение и угнетают сократимость миокарда.

Положительное влияние антагонистов кальция при стенокардии обусловлено снижением постнагрузки за счет артериальной вазодилатации, приводящей к уменьшению работы сердца, и увеличением коронарного кровотока, а при приеме верапамила и дилтиазема – еще и урежением ЧСС и снижением сократительной активности миокарда. Таким образом, АК воздействуют на оба звена патогенеза ишемии миокарда – снижают потребность в кислороде и увеличивают его доставку.

В многоцентровых кооперативных исследованиях TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) и APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) было показано, что медленно высвобождающаяся форма нифедипина и атенолол в первом исследовании и верапамил пролонгированного действия и метопролол во втором – одинаково эффективны в отношении стенокардии напряжения, и в одинаковой степени уменьшают частоту нефатального инфаркта миокарда, дестабилизации стенокардии и сердечной смерти. Однако повседневная лечебная работа свидетельствует о том, что наличие динамического компонента коронарной обструкции у значительной части больных может существенно влиять на результаты применения бета-блокаторов. Учитывая широкое использование указанных препаратов во врачебной практике, выделение категорий больных, у которых бета-блокаторы и/или антагонисты кальция будут обеспечивать максимальный эффект, весьма актуально.

Идентификация больных стенокардией напряжения с преобладанием фиксированной или динамической коронарной обструкции может быть произведена при последовательном использовании ряда безопасных приемов, доступных для реализации в любом лечебном учреждении и не требующих сложного оснащения.

Непрямые методы выявления фиксированного и динамического коронарного стеноза

Анамнез

Первичное представление о патогенезе стенокардии у каждого больного может быть составлено на основании детального расспроса пациента.

Для больных с преобладанием фиксированной коронарной обструкции характерно стабильное течение стенокардии и постоянный уровень нагрузки, при которой возникают приступы ангинозных болей. При этом дополнительные внешние обстоятельства мало влияют на частоту и тяжесть болевых приступов. Такую стенокардию называют также стенокардией с фиксированным порогом ишемии.

У пациентов с наличием динамического коронарного стеноза при расспросе выявляется целый ряд особенностей клинических проявлений стенокардии (Сидоренко Б.А. с соавт., 1985).

При сборе анамнеза у 544 больных стенокардией спонтанные колебания толерантности к нагрузке нами были установлены у 24% (стенокардия с переменным порогом ишемии), возникновение приступов в покое или при нагрузке в утренние или предутренние часы у 12% (утренняя спазмофилия), плохая переносимость начала нагрузки (стартовая или инициальная стенокардия) – у 10%, холодная зависимость (усиление стенокардии в холодную и ветреную погоду) – у 9%, феномен «прохождения через боль», ког-

да болевые ощущения появляются в самом начале нагрузки и исчезают по мере ее продолжения – у 4%. Наиболее часто такие особенности встречались при впервые возникшей стенокардии (45% больных) и у лиц с сочетанием стенокардии напряжения и приступов в покое (42%). Эти особенности могут рассматриваться как клинические признаки динамического коронарного стеноза.

Суточное мониторирование ЭКГ

Следующим этапом при обследовании больных стенокардией является холтеровское мониторирование. Для больных с преобладающей фиксированной коронарной обструкцией характерна стабильная пороговая величина ЧСС и АД, при которой возникает смещение сегмента ST ишемического типа (колебания ЧСС не превышают 10 ударов в минуту, АД – 10 мм рт. ст.). Смещению ST предшествует увеличение ЧСС и/или АД, при этом имеется отчетливая связь между ЧСС и степенью депрессии ST.

Наличие динамического компонента коронарного стеноза при стенокардии напряжения диагностируется на основании следующих признаков:

- подъем сегмента ST вне зоны перенесенного инфаркта;
- смещение ST ишемического типа при неизменной ЧСС (прирост не более 15 ударов в минуту) или при урежении ритма;
- исчезновение признаков ишемии миокарда, несмотря на увеличение ЧСС;
- колебания более 25 ударов в минуту пороговой ЧСС, при которой появляются признаки ишемии миокарда.

Повторные нагрузочные пробы

Повторные ВЭМ пробы по стандартному протоколу проводятся утром и вечером одного и того же дня или в одно и то же время 2 дня подряд. При анализе результатов проб учитываются не только общепринятые показатели – длительность пробы, максимальная мощность (на которой нагрузка выполняется не менее 2 минут), объем выполненной работы, степень и характер смещения сегмента ST, причина прекращения нагрузки, величина систолического артериального давления (АДс), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП) как произведение ЧСС x АДс x 0.01 в момент прекращения нагрузки, но и различия показателей при первом и втором исследовании.

Минимальные колебания указанных показателей наблюдаются у пациентов стенокардией напряжения без спонтанных колебаний толерантности к нагрузке, утренних ухудшений, холодовой зависимости, утренней спазмофилии, то есть, без клинических признаков динамического стеноза, и не превышают для ЧСС 10% (≤ 10 ударов в минуту), АДс – 15% (≤ 20 мм рт.ст.),

ДП - 20% (≤ 35 усл.ед), длительности нагрузки - 1.5 мин. Эти величины рассматриваются как показатели воспроизводимости нагрузочных тестов.

При наличии динамического стеноза результаты нагрузочного теста оказываются воспроизводимыми менее чем в половине случаев, при этом различия в величине показателей при повторных исследованиях могут достигать 60-80%. (таблица 1).

Принципиально важным является анализ изменений двойного произведения при повторных нагрузках.

Известно, что на пороговом уровне нагрузки в момент развития ишемии миокарда величина ДП может рассматриваться не только как показатель, косвенно характеризующий потребность миокарда в кислороде, но и отражающий величину коронарного кровотока, при которой потребность в кислороде уже не удовлетворяется. Поэтому, если спонтанное или происходящее под влиянием медикаментозных препаратов возрастание объема выполненной работы сопровождается увеличением порогового ДП, это свидетельствует об увеличении коронарного кровотока (Рерине, 1992). Различия в объеме выполненной работы и порогового ДП при повторных нагрузках более 20% (или более 35 условных единиц) отражают наличие вазомоторных реакций коронарных артерий и позволяют выделить больных с преобладанием динамического коронарного стеноза.

Таблица 1
Результаты повторных нагрузочных проб утром и вечером того же дня при наличии (I группа) и отсутствии (II группа) признаков динамического коронарного стеноза ($M \pm m$)

Группы больных	Время ВЭМ	Результаты ВЭМ			Максимальные значения		
		ДН (мин)	ПМ (Вт)	ОВР (Вт х мин)	ЧСС (уд/мин)	АДс (мм Hg)	ДП (усл.ед)
I (n=36)	Утро	6.5±0.6	86±6	442± 54	116±7	166±7	190±12
	Вечер	7.5±0.8*	106±9*	553±86*	127±6*	177±10	228±2*
II (n=34)	Утро	5.8±1.0	85±12	394±95	130±4	149±6	192±10
	Вечер	5.4±1.0	85±10	364±90	123±4	137±6	168±16

Примечание: ДН – длительность нагрузки, ПМ – пороговая мощность, ОВР – объем выполненной работы, ДП – двойное произведение (* - $p < 0.05$ по отношению к исходным величинам)

Реакция на однократный прием антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов

При исследовании реакции на однократный прием препаратов (при отсутствии противопоказаний к проведению ВЭМ и приему бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция) удобнее использовать препараты короткого действия – пропранолол (обзидан, анаприлин) в дозе 0.5-0.6 мг/кг массы тела (средняя доза – 40 мг), нифедипин (коринфар) в дозе 0.4-0.5 мг/кг (средняя доза -30 мг), верапамил (финоптин)- 1-1.2 мг/кг (средняя доза – 80 мг). ВЭМ проводится по стандартной методике до и через 1.5 – 2 часа после приема препаратов.

Реакция на однократный прием пропранолола различается у больных с наличием и отсутствием признаков динамического коронарного стеноза. У пациентов с воспроизводимыми результатами нагрузочных тестов пропранолол вызывает достоверное возрастание толерантности к нагрузке, при этом реакция на прием препарата сохраняется и при длительном приеме, что позволяет прогнозировать эффект длительного лечения у этих больных. Улиц с клиническими признаками динамического стеноза (колебаниями толерантности к нагрузке, холодовой зависимостью, утренней спазмофилией, феноменом «прохождения через боль») длительность нагрузки и объем выполненной работы изменяются недостоверно (таблица 2).

Таблица 2

Изменения толерантности к нагрузке после приема пропранолола (анаприлина) при наличии (I группа) и отсутствии (II группа) признаков динамического коронарного стеноза

	Показатели ВЭМ			На высоте нагрузки		
	ДН (мин)	ПМ (Вт)	ОВР (Вт·мин)	ЧСС (уд/мин)	Адс (мм Нг)	ДП (усл.ед.)
I группа (n=46)						
Исходно	5.0±0.3	96±6	477±55	121±5	167±5	203±12
После приема анаприлина	5.7±0.3	104±7	594±71	102±4*	150±5*	154±9*
II группа (n=50)						
Исходно	4.4±0.2	81±5	367±40	122±3	153±5	187±7
После приема анаприлина	5.4±0.2*	101±6*	530±51*	107±3*	141±4*	152±6*

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1.

Положительный результат однократного приема нифедипина достоверно чаще наблюдается у больных с клиническими признаками динамического стеноза (80% против 69% у пациентов без аналогичных признаков). У пациентов с преобладанием фиксированного компонента ДП на высоте нагрузки после приема нифедипина не изменяется или имеет тенденцию к снижению. У больных с признаками динамического стеноза повышение работоспособности после приема нифедипина сопровождается существенным увеличением двойного произведения на высоте нагрузки (таблица 3). При этом существует корреляция между степенью повышения ДП и объемом выполненной работы: чем больше увеличивается ДП после однократного приема нифедипина, тем больше возрастает толерантность к нагрузке, и тем более эффективными будут производные дигидропиридинов при длительном лечении.

Эффективность верапамила при однократном приеме мало зависит от наличия или отсутствия признаков динамического стеноза – 60% у больных обеих групп (таблица 4). При этом у больных с наличием динамического стеноза ДП на высоте нагрузки после приема верапамила имеет тенденцию к увеличению, а у лиц с преобладанием фиксированной обструкции – не изменяется или уменьшается.

Таблица 3
Изменения толерантности к нагрузке после приема коринфара при наличии (I группа) и отсутствии (II группа) признаков динамического коронарного стеноза

	Показатели ВЭМ			На высоте нагрузки		
	ДН (мин)	ПМ (Вт)	ОВР (Вт·мин)	ЧСС (уд/мин)	АДс (мм Нг)	ДП (усл.ед.)
I группа (n=39)						
Исходно	4.4±0.3	88±6	395±54	112±6	170±4	192±11
После приема коринфара	6.3±0.3*	121±8*	744±50*	134±5*	173±5	233±14*
II группа (n=35)						
Исходно	4.1±0.4	84±7	350±47	118±3	156±7	184±3
После приема коринфара	5.4±0.4*	106±10*	566±91*	132±6*	154±6	206±15

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1.

Таблица 4

Изменения толерантности к нагрузке после приема верапамила при наличии (I группа, n=38) и отсутствии (II группа, n=35) признаков динамического коронарного стеноза

Показатели ВЭМ	Группа	Величина показателя	
		до приема верапамила	после приема верапамила
ДП (усл. ед.)	I	211±15	235±8
	II	215±8	225±5
ПМ (Вт)	I	73.9±10.9	102.5±8.6*
	II	81.0±5.7	99.9±3.9*
ДН (мин)	I	4.8±0.7	7.1±0.5*
	II	4.7±0.4	6.3±0.3*

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

В последние годы подавляющим большинством исследователей предпочтение при длительном лечении стенокардии напряжения отдается бета-адреноблокаторам, которые не только устраняют приступы стенокардии и повышают толерантность к нагрузке, но также уменьшают эпизоды безболевой ишемии миокарда, снижают общую выраженность ишемии и улучшают отдаленный прогноз больных ИБС.

Дифференцированное применение бета-блокаторов и нифедипина у 109 больных в зависимости от основного патогенетического механизма ишемии миокарда позволило существенно повысить эффективность лечения стенокардии.

У больных со стабильной воспроизводимостью результатов нагрузочных тестов бета-блокаторы были эффективны во всех случаях, тогда как среди лиц с клиническими признаками динамического коронарного стеноза положительный эффект в наших исследованиях наблюдался лишь у 25%, неопределенный – у 31%, а у 44% эффект отсутствовал.

У лиц с выраженными колебаниями толерантности к нагрузке, утренними ухудшениями и сочетанием стенокардии напряжения со спонтанными приступами терапия бета-блокаторами могла даже приводить к ухудшению, проявляющемуся в снижении толерантности к нагрузкам, увеличению количества и выраженности эпизодов ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ. У 25 % из наблюдавшихся нами больных с признаками динамического стеноза, получавших пропранолол в течение 2–3 недель, толерантность к нагрузке снизилась, появились или участились приступы сте-

нокардии в покое, что потребовало отмены терапии. Снижение эффективности бета-блокаторов при длительном приеме и ухудшение течения заболевания у пациентов со стенокардией напряжения с клиническими признаками динамического стеноза могло быть обусловлено повышением тонуса коронарных артерий.

Положительный эффект коринфара при регулярном приеме наблюдался у 84% больных с клиническими признаками динамического коронарного стеноза и у 42% пациентов с преобладанием фиксированной коронарной обструкции.

На рисунке 1 представлены данные об изменениях объема выполненной работы у больных с наличием и отсутствием признаков динамического коронарного стеноза при постоянном приеме нифедипина и пропранолола.

Терапию бета-блокаторами следует начинать с минимальных суточных доз, увеличивая их через 4–5 дней до достижения необходимого эффекта. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента и назначается на длительное время. При адекватной бета-блокаде частота сердечных сокращений должна быть не более 60 ударов в минуту в покое и не превышать 90–100 ударов в минуту во время повседневных физических нагрузок.

Влияние бета-блокаторов на частоту сердечных сокращений в покое зависит от ее исходной величины: чем реже пульс до начала лечения, тем меньше он урежается после приема бета-блокаторов. Таким образом, препараты могут назначаться даже больным с исходной частотой сердечных сокращений 60–55 в минуту, если в ответ на нагрузку у них возникает тахикардия, однако при устойчивой брадикардии в покое (50 и менее в минуту) перед назначением бета-блокаторов нужно исключить синдром слабости синусового узла. В этом случае опти-

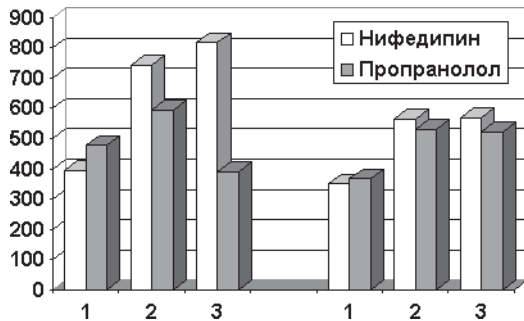


Рис. 1. Изменения толерантности к нагрузке больных с наличием и отсутствием признаков динамического коронарного стеноза при лечении нифедипином и пропранололом. 1 – исходный объём выполненной работы (ОВР), 2 – после однократного приема препаратов, 3 – после систематического приема нифедипина и пропранолола. Левая группа столбцов – ОВР у больных с признаками динамического стеноза, правая группа – ОВР у пациентов с преобладанием фиксированного компонента коронарной обструкции

мальным методом обследования является суточное мониторирование ЭКГ. Ваготоническая дисфункция синусного узла не является абсолютным противопоказанием для назначения бета-блокаторов. Если приступы стенокардии возникают при физических нагрузках и сопровождаются значимым учащением ритма, препараты с небольшим периодом полужизни могут назначаться только в дневное время.

На ЧСС в покое меньше влияют бета-блокаторы с собственной симпатомиметической активностью (пиндолол – вискен, окспренолол – тразикор). Они также мало изменяют содержание триглицеридов и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Вместе с тем бета-блокаторы с собственной симпатомиметической активностью не приводят к увеличению продолжительности жизни больных ИБС, что связывают именно с отсутствием значимого урежения ЧСС в покое.

Состояния, при которых предпочтительны селективные бета-1-адреноблокаторы, включают хронические заболевания дыхательной системы, хронический бронхит курильщиков, физически активных пациентов, сахарный диабет II типа, беременность, портальную гипертензию.

Средние суточные дозы препаратов приведены в приложении 1. При увеличении суточных доз выше указанных быстро увеличивается вероятность развития осложнений, а антиангинальный эффект возрастает незначительно.

Противопоказаниями к назначению бета-блокаторов являются: застойная сердечная недостаточность, не компенсируемая сердечными гликозидами и диуретиками, бронхиальная астма и тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность, брадикардия при частоте сердечных сокращений ниже 50 в минуту, синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярная блокада II-III степени, артериальная гипотензия, облитерирующий энтерит, инсулинзависимый сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей.

Учитывая возможность резкого ухудшения течения ИБС после внезапного прекращения приема бета-адреноблокаторов (вплоть до развития инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков), терапия в случаях необходимости должна отменяться постепенно, однако синдром отмены наблюдается лишь у тех пациентов, у которых бета-адреноблокаторы были эффективны.

Серьезные сомнения по поводу целесообразности применения антагонистов кальция при лечении стенокардии возникли после публикации данных о возможности увеличения летальности и частоты инфаркта миокарда при лечении дигидропиридинами короткого действия. В связи с этим проблема обоснованного и целенаправленного назначения препаратов этой группы стала весьма актуальной.

Дигидропиридиновые производные показаны больным, у которых стенокардия напряжения, особенно сочетающаяся с приступами в покое, протекает на фоне синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокады II-III степени и/или сочетается с артериальной гипертензией. Препараты этой группы не должны использоваться при лечении больных нестабильной стенокардией.

Для лечения стабильной стенокардии напряжения рекомендуется применять дигидропиридиновые производные с длительным (коринфар-ретард, адалат СЛ, фелодипин) и ультрадлительным периодом полувыведения (ОСМО-Адалат, амлодипин). Таблетки ОСМО-Адалата благодаря отверстию в оболочке и осмотически активному слою обеспечивают равномерное высвобождение нифедипина и поддержание постоянной концентрации препарата в течение 24 часов. В связи с тем, что действие медленно высвобождающихся форм дигидропиридиновых производных развивается постепенно, они не вызывают рефлекторной тахикардии, устраняя таким образом резкие изменения напряжения сдвига на уровне эндотелия сосудов, что предупреждает повреждение атеросклеротической бляшки и может рассматриваться как профилактика острых коронарных эпизодов. Длительно сохраняющаяся концентрация пролонгированных форм антагонистов кальция в крови обеспечивает более успешную модуляцию сосудистого тонуса.

Эффективность дигидропиридиновых производных при стенокардии напряжения зависит от наличия признаков динамического стеноза. Положительный эффект при длительном лечении нифедипином отмечается у 84% пациентов с признаками динамического коронарного стеноза и особыми условиями возникновения приступов. У пациентов с сочетанием стенокардии напряжения и покоя в 82% исчезают спонтанные приступы. С такой же частотой положительный эффект проявляется в устранении особенностей клинических проявлений стенокардии – спонтанных колебаний толерантности к нагрузке, утренних ухудшений, холодной зависимости. Таким образом, перечисленные особенности могут рассматриваться как маркеры высокой эффективности нифедипина, в том числе и его пролонгированных форм.

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения и преобладанием фиксированного компонента коронарной обструкции пролонгированные формы нифедипина также оказывают положительный эффект при длительном приеме, но менее чем у половины больных (42%). У пациентов этой категории эффективность дигидропиридиновых производных практически не отличается от эффективности бета-адреноблокаторов. При преобладании фиксированного коронарного стеноза механизм действия нифедипина реализуется преимущественно за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде, что сопровождается снижением индекса пульс-давление на высо-

те нагрузки или отсутствием его изменений, однако выраженность эффекта меньше, чем у лиц с признаками динамического коронарного стеноза.

Противопоказаниями к назначению дигидропиридиновых производных являются выраженная гипотензия (систолическое АД 100 мм рт.ст. и ниже), хроническая сердечная недостаточность III степени, беременность.

Эффективность верапамила при длительном лечении в меньшей мере, чем нифедипина, связана с наличием или отсутствием динамического стеноза. Положительный эффект отмечается у 80% больных, при этом в 86% исчезают приступы стенокардии в покое или достоверно уменьшается их частота, и у 38% ликвидируются особые проявления стенокардии. Наиболее полно устраняются спонтанные колебания толерантности к нагрузке и утренние ухудшения, менее эффективен финоптин в отношении холодовой зависимости, а также у пациентов с инициальной стенокардией (в начале нагрузки).

Верапамил показан больным с существенным возрастанием ЧСС и/или АД в ответ на физическую нагрузку, с сопутствующими суправентрикулярными нарушениями ритма (предсердная экстрасистолия, фибрилляция предсердий, пароксизмальная узловая реципрокная тахикардия). Противопоказаниями являются синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия, синдром WPW, хроническая сердечная недостаточность II-III степени, гипотензия, беременность. Верапамил не рекомендуется также использовать у лиц с дисфункцией левого желудочка (фракция изгнания меньше или равна 40%), даже при отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности. Следует иметь в виду, что верапамил уменьшает скорость выведения сердечных гликозидов, поэтому при использовании сочетания верапамила и гликозидов дозировка последних должна уменьшаться. Кроме того, при длительном приеме эффективность верапамила повышается, что требует снижения суточных дозировок у пациентов, принимающих верапамил более 4-6 недель. Суточные дозировки и патентованные названия наиболее распространенных антагонистов кальция представлены в приложении 2.

С учетом того, что верапамил и бета-адреноблокаторы оказывают однонаправленное влияние на ЧСС, АД и сократительную активность миокарда, при наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов, успешно может применяться верапамил (приложение 3)

Комбинированная терапия бета-адреноблокаторами и нифедипином

Учитывая разнонаправленное влияние нифедипина и пропранолола на ЧСС, периферическое сопротивление и симпатическую активацию предполагается, что комбинация этих препаратов будет обладать более выраженным антиангинальным действием.

Положительный эффект комбинированной терапии фелодипином ER (дигидропиридиновый антагонист кальция с длительным периодом полувыведения и высокой сосудистой селективностью) и метопрололом у больных с сохраняющимися проявлениями ишемии миокарда, несмотря на адекватную бета-блокаду, отмечен в многоцентровом исследовании FEMINA (Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina). Данные о более высокой эффективности комбинации амлодипина и ателолола получены в кооперативном исследовании CASIS (Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study).

При применении в нашей клинике комбинации нифедипина (коринфар-ретард в дозе 20 и 40 мг в сутки) и бета-блокатора (талинолол в дозе 100 и 200 мг в сутки) количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине были достоверно меньше, а переносимость нагрузок выше, чем при применении нифедипина или бета-блокатора в виде монотерапии (рисунок 2).

Следует учитывать, что при отмене дигидропиридиновых производных у больных с признаками динамического коронарного стеноза, получавших комбинированную терапию, под влиянием бета-адреноблокаторов могут усиливаться вазоконстрикторные реакции. Так, из наблюдавшегося нами 41 больного, получавшего комбинированную терапию коринфаром-ретард в дозе 40 мг в сутки и талинололом (корданум 100) в дозе 200 мг в сутки после отмены коринфара-ретард (даже постепенной) у трех больных развились острые коронарные эпизоды.

Возможно, вероятность таких осложнений будет меньше при применении дигидропиридиновых производных длительного (фелодипин) и ультрадлительного действия (амлодипин).

ВЫВОДЫ

Результаты сопоставления особенностей клинических проявлений стенокардии, реакции на повторные нагрузочные тесты, однократный и систематический прием нифедипина, верапамила

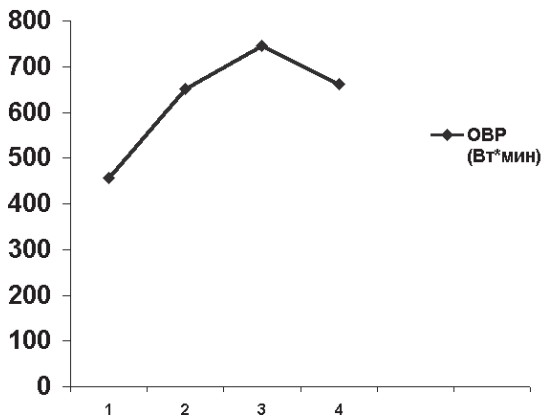


Рис. 2. Изменения объема выполненной работы при применении нифедипина (коринфар-ретард), талинолола (корданум-100) и их комбинации
 1 – Исходные данные
 2 – Коринфар-ретард 40 мг
 3 – Коринфар-ретард 40 мг+Корданум 200 мг
 4 – Корданум 200 мг

и пропранолола (и других бета-блокаторов) свидетельствуют о том, что эффективность терапии у больных стенокардией напряжения зависит от наличия или отсутствия динамического компонента коронарной обструкции, который определяет особенности клинических проявлений стенокардии: спонтанные колебания толерантности к нагрузке (стенокардия с переменным порогом ишемии), возникновение приступов в покое или при нагрузке в утренние или предутренние часы (утренняя спазмофилия), плохую переносимость начала нагрузки (стартовая или инициальная стенокардия), холодную зависимость, феномен «прохождения через боль».

Таким образом, необходимость выявления пациентов с склонностью к вазоконстрикторным реакциям коронарных артерий диктуется не только научным интересом, но и практическими целями. Тактика дифференцированного применения антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов у больных стенокардией напряжения – это проблема не только медицинская, но и экономическая. Целенаправленный выбор препаратов для патогенетически обоснованного лечения позволит сократить время и средства как лечебных учреждений, так и пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. – М., 1987.
2. Ивлева А.Я. Профилактическая фармакотерапия коронарной болезни сердца. – М., 1998.
3. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского Общества кардиологов. // Русский медицинский журнал. Приложение. – 1998. – №1. – С. 3–28.
4. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. – М., 1996.
5. Регистр лекарственных средств России. Изд. 6-е. – М. РЛС-2000., 1998.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. – М., 1997.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. – М., 1997.

Приложение 1

**Патентованные названия и дозировки бета-адреноблокаторов,
наиболее часто применяемых при лечении стенокардии**

Международное название	Патентованные коммерческие названия	Регистрационный номер	Суточная доза
Атенолол	Тенормин	005482	25-100 мг
Бетаксоллол	Локрен	005809	5-20 мг
Бисопролол	Конкор	005469	5-20 мг
Карведилол	Дилатренд	009420	12.5-100 мг
Метопролол	Беталок Вазокардин Корвитол	008074 003598 005056	50-200 мг
Надоллол	Коргард	006623	20-80 мг
Пропранолол	Обзидан Анаприлин	002593 71/211/2	40-120 мг
Талинолол	Корданум	008050	100-200 мг

Приложение 2

**Патентованные названия и дозировки антагонистов кальция,
применяемых при лечении стенокардии**

Международное название	Патентованные коммерческие названия	Регистрационный номер	Суточная доза
Нифедипин	Коринфар-ретард	002942	20–40 мг
	Адалат СЛ	003752	40 мг
	Кордипин XL	007814	40 мг
	Кордипин-ретард	008002	20–40 мг
	ОСМО-Адалат	009694	30–60 мг
Амлодипин	Норваск	002865	2.5–10 мг
	Стамло	009346	
Фелодипин	Плендил	008611	5–10 мг
Верапамил	Изоптин	008378	160–480 мг
	Финоптин	008407	
	Лекоптин	002791	
Дилтиазем	Кардил	008404	180–360 мг
	Кортиазем-ретард	006294	
	Дилтиазем	006334	
	Дилтиазем гексал-ретард	009063	
	Алтиазем	007448	
	Дилакор	007928	

Приложение 3

Сравнительная характеристика противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов и верапамила

Противопоказания	Бета-блокаторы	Верапамил
Абсолютные		
Синдром слабости синусового узла	+++	+++
А-В блокада II-III степени	+++	+++
Бронхоспазм	+++	–
Спазм коронарных артерий	+++	–
Тяжелая депрессия	++	–
Синдром Рейно	++	–
Относительные		
Брадикардия (<50 /мин)	+	+
Нарушения липидного обмена	+	–
Язвенная болезнь (обострение)	++	–
Гипотензия (<100 мм Нг)	+	+
Недостаточность кровообращения	++	++

(+) – наличие противопоказаний

(–) – отсутствие противопоказаний

**Сердечно-сосудистые препараты,
предлагаемые в России фирмой *БЕРЛИН-ХЕМИ***

Алтиазем РР (дилтиазем).

Пролонгированный антагонист кальция. Лечение ишемической болезни сердца, профилактика рецидива и повторного инфаркта миокарда. Артериальная гипертензия.

Форма выпуска: капсулы 180 мг x 20 шт.

Суточная доза: 180-360 мг.

Небилет (небиволол).

Суперселективный β_1 – адреноблокатор III поколения с вазодилатирующим действием за счет NO-модуляции. Лечение артериальной гипертензии, особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Форма выпуска: таблетки 5 мг x 14 шт.

Суточная доза 5 мг.

Моночинкве и Моночинкве ретард (изосорбид-5-мононитрат)

Новый мононитрат для приёма внутрь. Профилактика стенокардии и латентной ишемии.

Форма выпуска: таблетки по 40 мг и капсулы (ретард) по 50 мг x 30 шт.

Суточная доза: 40-50 мг

Корвитол (метопролол).

Кардиоселективный блокатор бета-адренорецепторов, снижающий смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Показан при артериальной гипертензии, стенокардии, гиперкинетическом кардиальном синдроме, тахикардии. Профилактика и лечение инфаркта миокарда, мигрени.

Форма выпуска: таблетки 50 и 100 мг x 50.

Суточная доза: 50-100 мг.

Курантил и Курантил N (дипиридамол).

Самый безопасный антиагрегант для профилактики и лечения артериальных тромбозов и коррекции микроциркуляции.

Форма выпуска: драже и таблетки 75 мг x 40, драже 25 мг x 100, таблетки 25 мг x 120 шт.

Суточная доза: 75 – 225 мг.

Калия и магния аспарагинат. Инфузионный раствор для лечения болезней сердца: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма.

Форма выпуска: инфузионный раствор 500 мл.

Медикаменты, которым Вы можете доверять!



Байер - Ваш проверенный и надежный партнер в лечении сердечно-сосудистых заболеваний!

Осмо Адалат (нифедипин), таблетки по 30 мг

Уникальная форма таблетки с замедленным и контролируемым высвобождением нифедипина - технология XXI века

- Единственная форма нифедипина в виде биотерапевтической таблетки для приема 1 раз в сутки, обеспечивающая мягкий и постоянный контроль артериального давления при минимуме побочных явлений
- Препарат выбора у пациентов с метаболическими нарушениями, не влияет на уровень глюкозы, не повышает уровень холестерина
- При длительном применении уменьшает гипертрофию левого желудочка, уменьшает число приступов ишемии миокарда
- Препарат первого выбора как у молодых, так и у пожилых пациентов; при нарушении функции почек и печени. Повышает скорость гломерулярной фильтрации и почечного кровотока
- Первый и единственный из пролонгированных антагонистов кальция, отчетливо доказавший свою эффективность и безопасность при длительном применении (исследование INSIGHT)

Липобай (цериастатин), таблетки по 0,2 мг

Первый статин в ультранизких микрограммных дозировках

- Статин III генерации эффективен в микрограммных дозировках, эффективная доза соответствует 1% доз других статинов
- Ультранизкая дозировка обладает повышенной безопасностью для пациентов, вызывая минимум побочных явлений
- Препарат с улучшенным профилем перекрестных лекарственных взаимодействий особенно показан пациентам со смешанной дислипидемией. В отличие от других статинов сочетается с H2 блокаторами, антацидами, дигоксином и варфарином
- Эффективен более чем у 70% пациентов, значительно понижает уровни холестерина низкой и очень низкой плотности, а также триглицеридов
- Препарат принимается вечером вне зависимости от приема пищи
- Характеризуется двойным путем выведения (70% выделяется почками и 30% печенью)

Аспирин Кардио (ацетилсалициловая кислота), таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 100 и 300 мг

НИИ кардиологии МЗ РФ Стенокардия. Справочное пособие

В пособии представлены патогенез и классификация стенокардии, методы лабораторной и функциональной диагностики, включая ЭКГ, Холтеровское мониторирование, нагрузочные и провокационные пробы, сцинтиграфию миокарда. Описано медикаментозное лечение стенокардии: подробно рассматриваются характеристики основных антиангинальных препаратов (нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция), методики их подбора с помощью нагрузочных проб. Отдельно выделены особенности лечения нестабильной стенокардии и безболевой ишемии миокарда. Освещены вопросы хирургического лечения стенокардии, включая транслюминальную балонную коронарную ангиопластику и аортокоронарное шунтирование.

Пособие, объемом 80 стр. формата А5, содержащее 12 таблиц и 5 рисунков, составлено в НИИ кардиологии МЗ РФ д.м.н. Э.В.Кулешовой, к.м.н. В.М.Тихоненко, к.м.н. М.М.Медведевым, к.м.н. М.Л.Гордеевым под редакцией академика РАМН профессора В.А.Алмазова и предназначено для врачей-кардиологов и терапевтов, преподавателей, клинических ординаторов и студентов медицинских ВУЗ'ов.

Цена пособия 20 рублей (без стоимости почтовых услуг).

Для получения изданий **наложенным платежом** необходимо прислать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ") или по электронной почте incart@incart.spb.ru. Справки по телефону (812) 327-43-82.