

ЛЕКЦИЯ

Э.В.Кулешова, Н.В.Костромина, В.М.Тихоненко

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОДБОРА
АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

НИИ кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Представлена методика использования холтеровского мониторинга для индивидуального подбора антиангинальной терапии, разработанная на основании исследований, выполненных в лаборатории сложных нарушений ритма НИИ кардиологии

Ключевые слова: холтеровское мониторирование, стенокардия, ишемия миокарда, антиангинальная терапия

The method of searching for an optimal antianginal treatment with the use of Holter monitoring developed in the Department of Complex Arrhythmias of the Research Institute of Cardiology is presented.

Key words: Holter monitoring, angina pectoris, myocardial ischemia, antianginal treatment

В настоящее время холтеровское мониторирование (ХМ) стало общедоступным методом исследования, получило широкое распространение в повседневной клинической практике. Традиционно ХМ применяется для выявления транзиторной ишемии миокарда (ИшМ), а также нарушений ритма и проводимости сердца (НРС), однако изучение его возможностей показало, что метод может применяться и для других целей, имеющих большое практическое значение, что повышает эффективность его использования.

Особое место занимает исследование возможностей ХМ для индивидуального подбора терапии у больных стенокардией (СТ). Как известно, при подборе медикаментозной терапии должен учитываться целый ряд особенностей, которые могут влиять на эффективность лечения:

- клинический вариант стенокардии (напряжения, спонтанная, их сочетание);
- этап ее течения (стабильная, нестабильная стенокардия);
- патогенетические механизмы ишемии миокарда;
- время, условия возникновения, особые характеристики приступов стенокардии;
- фармакологические свойства препаратов;
- сопутствующая патология;
- опыт предшествующей терапии и реакция на однократный прием препарата.

Клинический вариант стенокардии и особенности ее проявлений устанавливаются на основании изучения анамнеза. Е.А.Демченко (2000) при сборе анамнеза у 544 больных стенокардией было установлено, что у 24% пациентов имеются спонтанные колебания толерантности к нагрузке у 12% – приступы в покое или при нагрузке в утренние или предутренние часы (утренняя спазмофилия), плохая переносимость начала нагрузки (стартовая или инициальная стенокардия) – у 10%, холодовая зависимость (усиление стенокардии в холодную и ветреную погоду) – у 9%, феномен «прохождения через боль», когда болевые ощущения появляются в самом начале нагрузки и исчезают по мере ее продолжения – у 4% больных.

Наиболее часто такие особенности встречались при впервые возникшей стенокардии (45%) и у лиц с сочетанием стенокардии напряжения и приступов в покое (42%).

Выявленные особенности рассматриваются в литературе как клинические признаки динамического коронарного стеноза. Объективные же данные, отражающие эти особенности, могут быть получены при ХМ, что позволяет уточнить патогенез ИшМ у каждого больного, то есть, ведущий механизм, приводящий к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Таковыми механизмами являются неадекватное повышение потребности в кислороде, которое не может быть обеспечено адекватным увеличением коронарного кровотока из-за органического поражения коронарных артерий – фиксированная обструкция, или преходящее уменьшение коронарного кровотока, возникающее из-за спазма или повышения тонуса коронарных артерий – динамическая коронарная обструкция [1].

Признаком фиксированной коронарной обструкции считается стабильный порог стенокардии напряжения, для количественной оценки которого может быть использовано двойное произведение – ЧСС × АДс (Anderson, 1974) и показатели толерантности к физической нагрузке (объем выполненной работы, длительность нагрузки). В условиях ХМ порог ишемии определяется частотой сердечных сокращений (ЧСС), при которой появляется депрессия ST, но при использовании мониторов с одновременной регистрацией АД, можно рассчитать и двойное произведение.

У больных с динамической коронарной обструкцией при ХМ выявляются: подъем сегмента ST вне зоны перенесенного ИМ; смещение ST ишемического типа в покое при неизменной ЧСС (прирост не более 15 уд/мин) или на фоне урежения ритма; исчезновение признаков ИшМ, несмотря на увеличение ЧСС; значительные (более 25 уд/мин) колебания пороговой ЧСС, при которой появляются признаки ИшМ.

Необходимость выяснения патогенетических механизмов ИшМ определяется тем, что, несмотря на уни-

версальное влияние антиангинальных препаратов различных групп на соотношение между потребностью в кислороде и его доставкой, влияние на разные составляющие этого соотношения различается.

Так, уменьшая потребность миокарда в кислороде, блокаторы адренергических бета-рецепторов способны повышать тонус коронарных артерий, тем самым уменьшая коронарный кровоток [2], тогда как препараты с вазодилатирующим действием более эффективны при преобладании динамического компонента коронарной обструкции [3].

Следующий вопрос – каким больным может проводиться подбор терапии с помощью ХМ. Поскольку ХМ предназначено в первую очередь для выявления ИШМ в условиях повседневной активности, наиболее вероятными кандидатами будут больные стенокардией высоких функциональных классов, у которых приступы возникают при повседневной нагрузке, и имеется распространенное поражение коронарного русла.

Исследования, выполненные Н.Л.Лоховиной (1999), показали, что частота выявления изменений ишемического типа при ХМ возрастает по мере увеличения числа пораженных артерий (рис. 1) и, соответственно, тяжести стенокардии. У больных стенокардией низкого функционального класса ложно положительные результаты при ХМ регистрируются чаще, чем при ВЭМ, поэтому у лиц с высокой толерантностью к нагрузке более адекватным будет подбор терапии с помощью ВЭМ.

Одним из важных методологических вопросов при проведении ХМ и подборе антиангинальной терапии является выбор критериев эффективности лечения. В качестве показателей традиционно используются число эпизодов ишемии, суммарная длительность ишемии и суммарный ИИ за сутки до и после лечения [4]. Уменьшение показателей в два раза на фоне терапии рассматривается как критерий эффективности лечения. Подобный метод оценки высоко эффективен у больных с частыми спонтанными приступами, однако имеет ограничения при стенокардии напряжения.

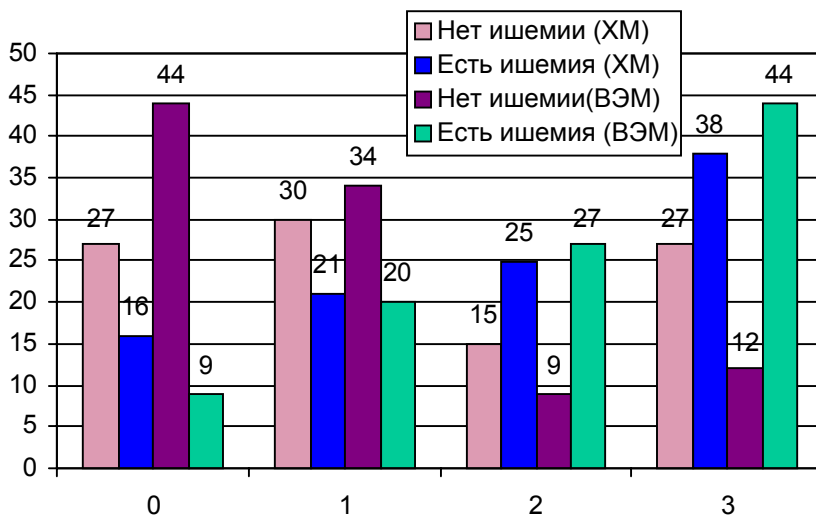


Рис. 1. Результаты ВЭМ и холтеровского мониторирования в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Первое его ограничение заключается в том, что обеспечить одинаковую физическую активность в разные дни и в разных условиях очень сложно. Чтобы избежать ошибки, связанной с различной физической активностью больного, во время мониторирования могут проводиться дозированные нагрузки.

Наиболее удобно для этого использовать подъем по лестнице в темпе, привычном для больного (нагрузка с постоянной мощностью). Это метод мало пригоден для больных стенокардией невысокого функционального класса, но для пациентов со стенокардией III ф.к. может быть методом выбора. Важно лишь учитывать, чтобы скорость подъема при повторных нагрузках была одинаковой.

Критерием прекращения пробы является возникновение стереотипных для пациента ощущений или сигнал тревоги, включающийся при достижении порогового значения депрессии ST, который устанавливается у пациентов с преобладанием безболевого эпизода ишемии или высоким порогом болевой чувствительности. Оценивается объем выполненной работы (ОВР), длительность нагрузки, мощность, ОВР до появления депрессии сегмента ST, равной 1 мм, депрессия ST при идентичном ОВР, длительность нагрузки до идентичной депрессии ST.

Для расчета ОВР необходимо знать вес больного, высоту ступени (в метрах) лестницы, по которой поднимается больной, число ступеней, на которые поднялся пациент. Таким образом, $ОВР = \text{вес} \times \text{высота ступени (м)} \times \text{число ступеней}$. Разделив ОВР на длительность нагрузки, можно получить значение мощности ($\text{Мощность} = \text{ОВР} / \text{длительность нагрузки}$).

По сравнению с ВЭМ этот метод является более безопасным, так как пациент поднимается по лестнице в привычном для себя темпе, то есть, выполняет свою повседневную нагрузку, не требует постоянного врачебного контроля, имеет меньше противопоказаний, чем ВЭМ, менее утомителен для больного.

После контрольного мониторирования, выполняемого в течение 24–36 часов, больной принимает препарат, выбранный в соответствии с представлениями о возможном патогенетическом механизме стенокардии и учетом возможных противопоказаний, повторные нагрузки выполняются в те часы, когда в зависимости от фармакокинетических характеристик препарата следует ожидать начала действия, времени наступления максимального эффекта и его окончания.

Таким образом последовательно могут быть тестированы несколько препаратов. В случаях ST напряжения со стабильным порогом ишемии оценка эффективности препарата не вызывает затруднений. так как, по аналогии с ВЭМ, положительным результатом может считаться увеличение длительности

ти нагрузки на 2 минуты до достижения идентичной депрессии ST или увеличение порогового ОВР (при котором происходит смещение ST на 1 мм) на 50%.

Вторым дополнительным способом является оценка на фоне лечения степени смещения сегмента ST во время нагрузки, идентичной контрольной. Более сложно оценивать эффективность препаратов у больных стенокардией напряжения со спонтанными колебаниями толерантности к физической нагрузке (ТФН), когда не только в разные дни, но и в разное время одного и того же дня больные могут переносить нагрузки, значительно различающиеся по интенсивности и продолжительности.

По данным, полученным А.А.Лопуховым (1996), такие колебания наблюдаются почти у трети больных стенокардией напряжения стабильного течения. При наличии динамического стеноза минимальная толерантность к нагрузке наблюдается в утренние часы, а к вечеру возрастает.

Объем выполненной работы при нагрузке утром и вечером одного и того же дня может различаться на 25%. Аналогичным образом могут возникать и спонтанные колебания данных мониторинга. Таким образом, встает вопрос о количественных критериях оценки эффективности антиангинальной и антиишемической терапии.

Для исследования спонтанной вариабельности проявлений транзиторной ишемии миокарда были проанализированы результаты 3-суточного мониторинга у 50 больных стенокардией напряжения стабильного течения.

Оценивалась максимальная величина различий показателей между первыми и вторыми или третьими сутками и рассчитывалось отношение в процентах меньшего показателя к большему. Было обнаружено, что наиболее лабильным является число эпизодов ишемии миокарда (средняя величина спонтанных колебаний составила $228 \pm 49\%$ (среднеквадратическое отклонение – сигма). Суммарная длительность эпизодов имела менее выраженные колебания – $158 \pm 47\%$.

Минимальный спонтанный разброс имел индекс ишемии (ИИ) – площадь ограниченная изоэлектрическим уровнем и сегментом ST. Этот разброс составлял $93 \pm 42\%$, однако более чем у трети больных (36%) наблюдались спонтанные изменения этого показателя в два и более раза. Таким образом, уменьшение ИИ вдвое, не может служить надежным подтверждением эффективности лечения.

Для того, чтобы различия были достоверны, две величины должны различаться более чем на 2 среднеквадратических отклонения. С учетом разброса показателей за пределы $M \pm 2$ сигмы выходят изменения ИИ на 200% и более, то есть ИИ после успешной терапии должен уменьшиться в три раза.

Еще более надежный критерий – уменьшение ИИ в четыре раза. Эти критерии вполне достижимы, и в практической деятельности при клинически эффективной терапии уменьшение показателей превышает спонтанные колебания.

Многосуточное мониторирование с повторными дозированными нагрузками в условиях отмены антиангинальной терапии позволяет установить время, когда колебания ТФН у данного больного выражены в максимальной степени, и пределы указанных колебаний. Во время подбора терапии или оценки эффективности систематического приема препарата нагрузки должны проводиться в те же часы, что и при контрольном исследовании.

Эффективность препарата может быть оценена как прирост ОВР в процентах по отношению к пороговой величине ОВР во время контрольного периода (при смещении ST=1 мм). Препарат может считаться эффективным, если пороговая величина ОВР после приема препарата превышает максимальное спонтанное отклонение.

Изменение количества эпизодов, длительности и суммарного индекса ишемии в условиях обычного суточного мониторинга при клинически эффективной терапии не всегда является адекватным критерием оценки.

Изменение характеристик эпизодов ишемии может быть связано с изменениями двигательной активности пациента. Кроме того, могут быть ошибки и иного рода. На рис. 2 представлены результаты мониторинга больного М., получавшего корвитол в суточ-

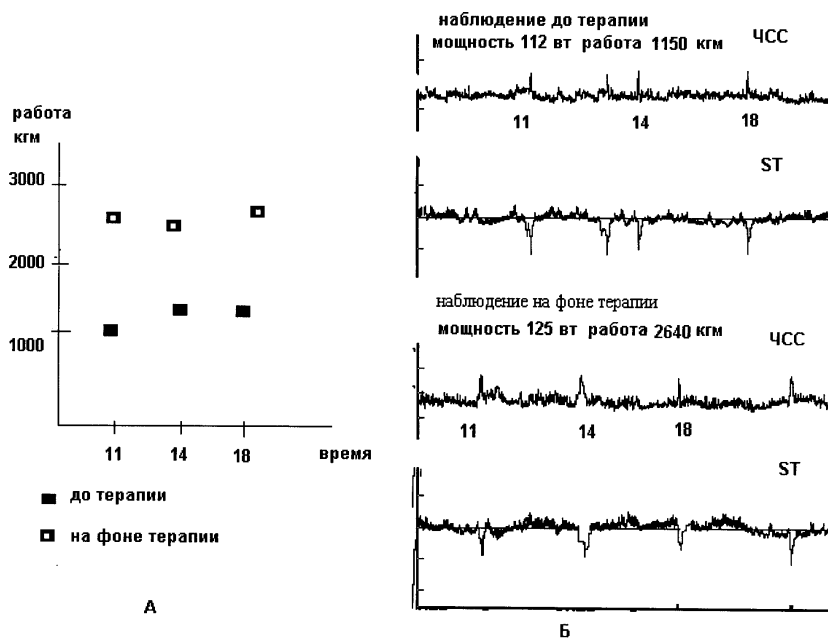


Рис. 2. Данные мониторинга больного М, 45 лет, страдающего СН с колебаниями толерантности. При исходном наблюдении (темные квадраты) обнаружены эпизоды транзиторной ишемии миокарда, возникающие при пороговом ОВР от 1000 до 1400 кгм. На фоне терапии (Б) колебания сохраняются (от 2300 до 2950 кгм), но на более высоком уровне. Достоверность увеличения толерантности у этого больного по методу Фишера высокая ($p < 0.05$). Не зная о увеличении толерантности по данным мониторинга, можно было сделать вывод о неэффективности терапии (число эпизодов, их длительность и «индекс ишемии» значимо не уменьшились).

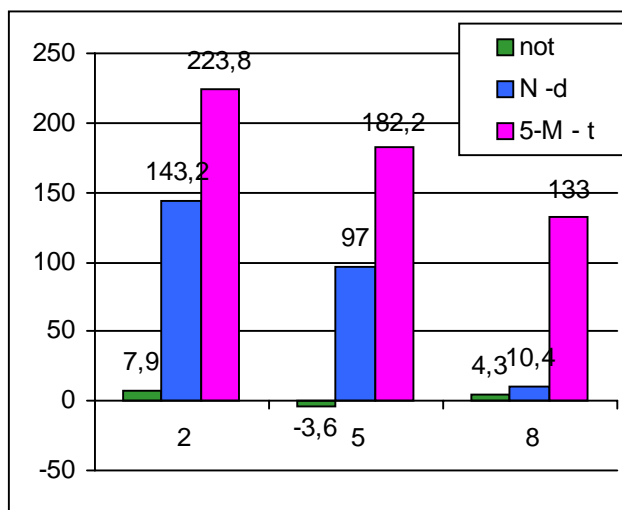


Рис. 3. Изменения объема выполненной работы после приема нитросорбида (20 мг) и моночинкве ретард (50 мг), где по оси абсцисс время от начала приема препарата, в легенде - контроль, нитросорбид и изосорбид-5-мононитрат.

ной дозе 50 мг. Во время лечения отмечалось достоверное уменьшение числа приступов стенокардии напряжения и потребности в нитроглицерине, однако при ХМ число эпизодов, длительность и индекс ишемии остались прежними.

В то же время сопоставление результатов нагрузочных проб, выполнявшихся в процессе мониторинга, выявило значительное повышение толерантности к нагрузке и увеличение ОВР после приема корвитола, подтверждая эффективность терапии.

Применение ХМ при подборе антиангинальной терапии позволяет оценить индивидуальную реакцию на однократный прием препарата и оценить длительность и выраженность его действия. На рис. 3 приведены результаты нагрузочных проб, выполненных в условиях суточного мониторинга после однократного приема изосорбида динитрата (ИЗСДН) – нитросорбид в дозе 20 мг и изосорбида-5-мононитрата (ИЗ-5-МН) – моночинкве-ретард в дозе 50 мг.

Приведенные данные позволяют заключить, что максимальный эффект обоих препаратов наступает через 2 часа после приема, при этом у ИЗ-5-МН он значительно выше, так как прирост ОВР почти в два раза больше, чем после приема ИЗСДН. Длительность действия нитросорбида после однократного приема больше 5, но меньше 8 часов, тогда как отчетливый эффект после приема ИЗ-5-МН сохраняется и 8 часов спустя после его приема.

Подбор антиангинальных препаратов в условиях ХМ позволяет выбрать не только наиболее эффективный, но и безопасный для данного пациента препарат, так как в этом случае могут быть выявлены побочные эффекты, в том числе и не сопровождающиеся клиническими проявлениями.

Так, при одновременном мониторинге ЭКГ и АД у 3 из 63 человек (5%) при тестировании изосорбида динитрата и нифедипина пролонгированного действия было выявлено значимое снижение АДс (до зна-

чений менее 100/60 мм.рт.ст в дневное время), послужившее основанием для исключения этих препаратов из группы рекомендуемых данным больным.

При ХМ во время приема верапамила у 4 из 63 больных (6%) был обнаружен его проаритмический эффект: у 3 пациентов выявлены паузы за счет синоаурикулярной блокады блокады и у одного стала регистрироваться суправентрикулярная экстрасистолия, которая исчезала после отмены препарата. (рис. 4)

Особое значение ХМ приобретает при выборе и контроле лечения у больных с безболевым ишемией. Среди больных стенокардией в зависимости от ее тяжести, этапа течения и числа пораженных коронарных артерий безболевые эпизоды выявляются в 50-90% случаев [5].

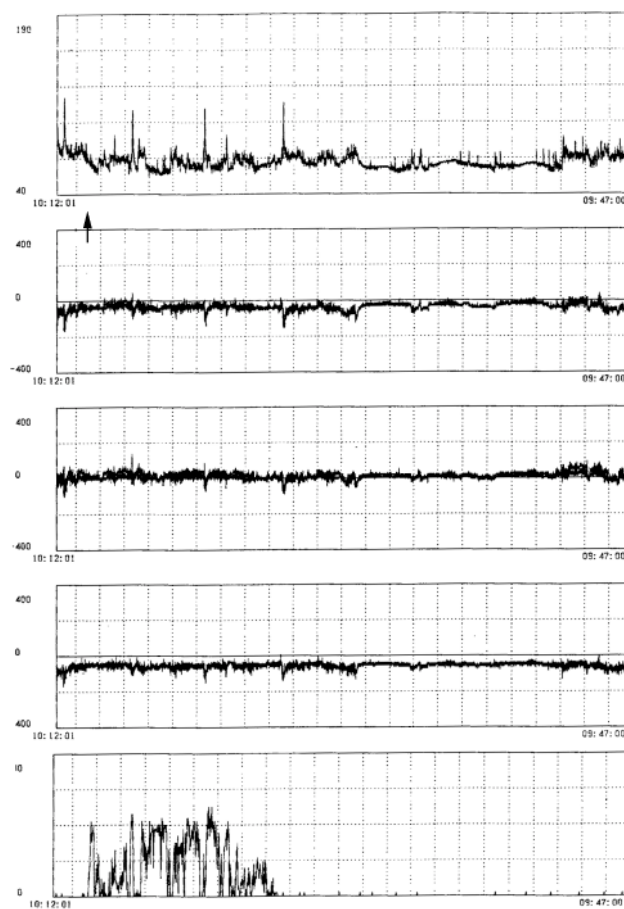


Рис. 4. Данные мониторинга, включающего лестничные нагрузки, после приема 100 мг финоптина-ретард (отмечен стрелкой) у больного А., 59 лет, страдающего стабильной СН. Наблюдается хороший антиангинальный эффект препарата с увеличением ОВР с 220 до 1344 кгм, причем через 5 часов увеличение толерантности сохраняется (ОВР 512 кгм). Депрессия ST через 2 часа не возникает, через 5 – составляет только 100 мкВ, тогда как исходно – 180 мкВ. Однако, после приема резко увеличивается число одиночных и групповых предсердных экстрасистол (см. график), появляются пароксизмы предсердной тахикардии. Через 8 часов толерантность к ФН и степень депрессии ST возвращается к исходным величинам и исчезает аритмия.

Несмотря на то что прогностическое значение безболевой ишемии у больных различных категорий оценивается по-разному, и при стенокардии невысокого функционального класса она не влияет на прогноз (ТИБЕТ, 1996), одной из задач лечения стенокардии в настоящее время является уменьшение общей выраженности ишемии.

В наших наблюдениях характеристики как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии в максимальной степени изменялись после приема бета-блокаторов (уменьшение ИИ на 70%), практически в той же степени ИИ уменьшался после приема верапамила (на 69%), изосорбид динитрат уменьшал ИИ на 48%, ИЗ-5-МН – на 46%.

Известно, что у больных ИБС часто регистрируются нарушения ритма и проводимости, которые не всегда ощущаются самими пациентами. При анализе 822 случаев аритмий, зарегистрированных во время ХМ, из 150 больных, у которых регистрировалась парная и групповая желудочковая экстрасистолия, ее не ощущали 132 (88%), пароксизмы желудочковой тахикардии протекали бессимптомно у 31 из 48 (65%), паузы более 2 сек – у 66 из 84 (79%).

В последнем случае сразу могли быть установлены противопоказания для применения бета-блокаторов и верапамила. Таким образом, применение ХМ при подборе антиангинальной терапии, позволяет сделать ее более безопасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* 1984; 70 : 917–922.
2. Yasue H, Touyama M, Kato H et al.. Prinzmetal s variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptors-mediated coronary artery spasm. *Amer Heart J* 1976; 91 : 148–155.
3. Lai C, Cherchi A, Onnis E et al. Effect of calcium antag-

Применение дозированной физической нагрузки до и после приема тестируемых препаратов в условиях многосуточного мониторинга дало возможность у всех обследованных больных подобрать эффективный препарат, однако рассчитанная вероятность случайного назначения эффективного препарата составляла 69.4%.

Высоко эффективный препарат, который мог увеличивать ТФН в два раза и устранять эпизоды ишемии был выявлен у 90.1% пациентов, в этом случае вероятность его случайного назначения была существенно меньше и составляла 37.6%.

Оптимальным препаратом для лечения является такой, который не только является высоко эффективным, но и не дает побочных эффектов. При помощи индивидуального подбора такой препарат удалось подобрать 26 больным из 33, тогда как вероятность случайного назначения такого препарата составляет всего 27%.

Таким образом, ХМ при индивидуальном подборе антиангинальной терапии имеет большое значение, так как позволяет выбрать наиболее эффективный препарат, выявить осложнения, субъективно не ощущаемые больными, что повышает безопасность терапии, объективно оценить эффект лечения. Повторные дозированные нагрузки, не превышающие уровень повседневных, в условиях ХМ не требуют постоянного врачебного контроля и делают метод доступным даже у больных, у которых имеются противопоказания к проведению ВЭМ.

onists on exercise tests. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 5) : S 55–S64.

4. Cohn P.F. Total ischemic burden. Implication for prognosis and therapy. *Am. J. Med.* 1989; 86 : 6–8

5. Гусаров Г.В., Цай Н.В. Распространенность безболевых эпизодов ишемии миокарда у больных с различными формами стенокардии. – в сб. Тр. НИИК: Ишемическая болезнь сердца. – СПб, 1990. – с. 30–34.

СПЕКТР КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК МОНОЧИНКВЕ® 40 МГ И КАПСУЛ МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД 50 МГ.

Стабильная стенокардия напряжения

Кардиология, 2, 2000

Больные с острым коронарным синдромом: нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда

Тер. архив, 12, 1999

Застойная сердечная недостаточность у больных с ИБС

Кардиология, 6, 2000

Эффективная коррекция гемодинамики и качества жизни больных с декомпенсированным легочным сердцем

Кардиология 8 2000

- Высокоэффективное антиангинальное и противоишемическое действие
- Экономичные дозировки: у 60 % больных суточная доза составляет менее 1 таблетки в день (менее 40 мг)
- 2 лекарственных формы Моночинкве® позволяют индивидуализировать лечение
- Снижение частоты приступов стенокардии на 87,5%
- Снижение потребляемого нитроглицерина на 74,6 %
- Безопасность - мягкое воздействие на гемодинамику:
 - не снижает существенно уровень АД
 - не вызывает рефлекторную тахикардию
- У большинства больных (86,7 %) с НК I-IIIa стадии уменьшает клинические признаки НК
- Улучшает систолическую и диастолическую функции сердца:
 - Уменьшает КСО лж, КДО лж, КДР пж, размеры сердца
 - Повышает скорость циркуляторного укорочения волокон и фракцию выброса
- Уменьшение одышки
- Разгрузка малого круга кровообращения
- Достоверное снижение:
 - давления в легочной артерии
 - размеров правого и левого желудочков
 - минутного объема сердца
- Улучшение показателей функции внешнего дыхания