

## ПОДБОР И КОНТРОЛЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ

НИИ кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

*Предлагается методика подбора индивидуальной антиангинальной терапии у больных стенокардией, основанная на проведении лекарственных тестов при холтеровском мониторировании и выполняемых во время исследования повторных лестничных нагрузочных проб.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, антиангинальная терапия, холтеровское мониторирование, нагрузочные пробы.

*The method is offered of search for individually effective antianginal treatment in patients with angina which is based on the data of drug tests in the Holter monitoring procedure and on repetitive scale stress tests performed during the investigation.*

**Kew words:** coronary artery disease, angina, antianginal treatment, Holter monitoring, stress tests.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основным заболеванием в структуре сердечно-сосудистой смертности. Хотя хирургические методы лечения ИБС в последнее время применяются все шире, подавляющее большинство больных лечатся консервативно. Эмпирически назначенная антиангинальная терапия далеко не всегда бывает эффективна у конкретного пациента. Для объективизации индивидуальной эффективности различных препаратов используется методика с применением парных велоэргометрических проб, однако, она не отражает эффективности препарата в условиях обычной жизнедеятельности пациента в течение дня и не дает достаточной информации о безопасности проводимой терапии.

Предлагаемая методика позволяет определить эффективный антиангинальный препарат при обычной деятельности больного, выявить побочные эффекты получаемых препаратов и, тем самым, дает возможность сделать назначаемую терапию безопасной для пациента.

### ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Для определения исходной толерантности к физической нагрузке (ТФН) и выраженности ее спонтанных колебаний первоначально пациенту проводится холтеровское мониторирование в течение суток на фоне отмены антиангинальной терапии. Для купирования приступов стенокардии больной может принимать нитроглицерин. При невозможности полной отмены, целесообразно проведение исследования на фоне монотерапии антиангинальным препаратом, желательного длительного действия.

Во время исследования больной выполняет 4 или более физические нагрузки в виде подъемов по лестнице в определенное время дня: утром, после обеда, вечером и сразу после ночного сна. Рекомендуется проведение лестничных проб в 10, 13, 16, 19 часов и после подъема утром. Подъем по лестнице осуществляется в привычном для пациента, равномерном темпе, до появления любых жалоб (предвестники ангинозных болей, выраженная одышка, усталость, сердцебиение и пр.). В дневнике больной указывает время начала и окончания подъема, количество пройденных ступеней лестницы. Моменты начала и окончания подъема дополнительно отмечаются нажатием кнопки «действие» на мониторе.

Для оценки ТФН, зная вес пациента и количество пройденных ступеней, вычисляется объем выполненной работы (ОВР, кг × м) как произведение веса пациента (кг) на количество ступеней и на высоту ступени (м). Поскольку высота ступени обычно равна 0,15 метра:

$ОВР = 0,15 \times \text{вес пациента} \times \text{количество ступеней}$ .

При возникновении ишемических изменений ЭКГ ранее окончания больным подъема по лестнице, например ввиду более позднего появления ангинозных болей, чем изменений ЭКГ, ТФН будет характеризовать пороговый ОВР – выполненный больным до развития ишемических изменений. Учитывая равномерный темп подъема по лестнице, в данном случае пороговый ОВР будет составлять часть общего ОВР, пропорциональную времени подъема до развития ишемических изменений ЭКГ.

Программное обеспечение некоторых мониторинговых систем, например, «Кардиотехника-4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург), при формировании заключения позволяет автоматически рассчитать не только общий и пороговый ОВР, но также мощность нагрузки, ЧСС до развития эпизода ишемии и пороговую ЧСС при его возникновении. При комбинированном мониторировании ЭКГ и АД дополнительно рассчитывается индекс «пульс × давление» (рис. 1).

Для оценки колебаний ТФН сравниваются пороговые ОВР при выполнении лестничных нагрузок в течение суток исследования без приема антиангинальной терапии. Определяется разница между максимальным и минимальным показателем, по которой в дальнейшем будет определяться увеличение порогового ОВР как критерий эффективности антиангинального препарата.

Для определения эффективности антиангинальных препаратов проводятся тестовые разовые приемы каждого препарата в средней дозе под контролем суточного ЭКГ-мониторирования по следующей схеме: пациент выполняет лестничную пробу до разового приема, затем через 2, 5 и 8 часов после приема препарата. Рекомендуемый режим: 10:00-10:30 – исходная лестничная проба, 11 часов – прием препарата, лестничные пробы в 13, 16, 19 часов.

Об эффективности препарата судят по увеличению порогового ОВР при лестничных нагрузках после его

приема по сравнению с исходным пороговым ОВР при подъеме по лестнице до его приема утром. Препарат считается эффективным при увеличении порогового ОВР на величину, в два раза превышающую спонтанные колебания ОВР. Если на фоне приема препарата при на-

грузке не развивается ишемии миокарда, то препарат можно считать высокоэффективным. О продолжительности эффекта можно судить по динамике порогового ОВР при лестничных нагрузках через 2, 5 и 8 часов от разового приема препарата.

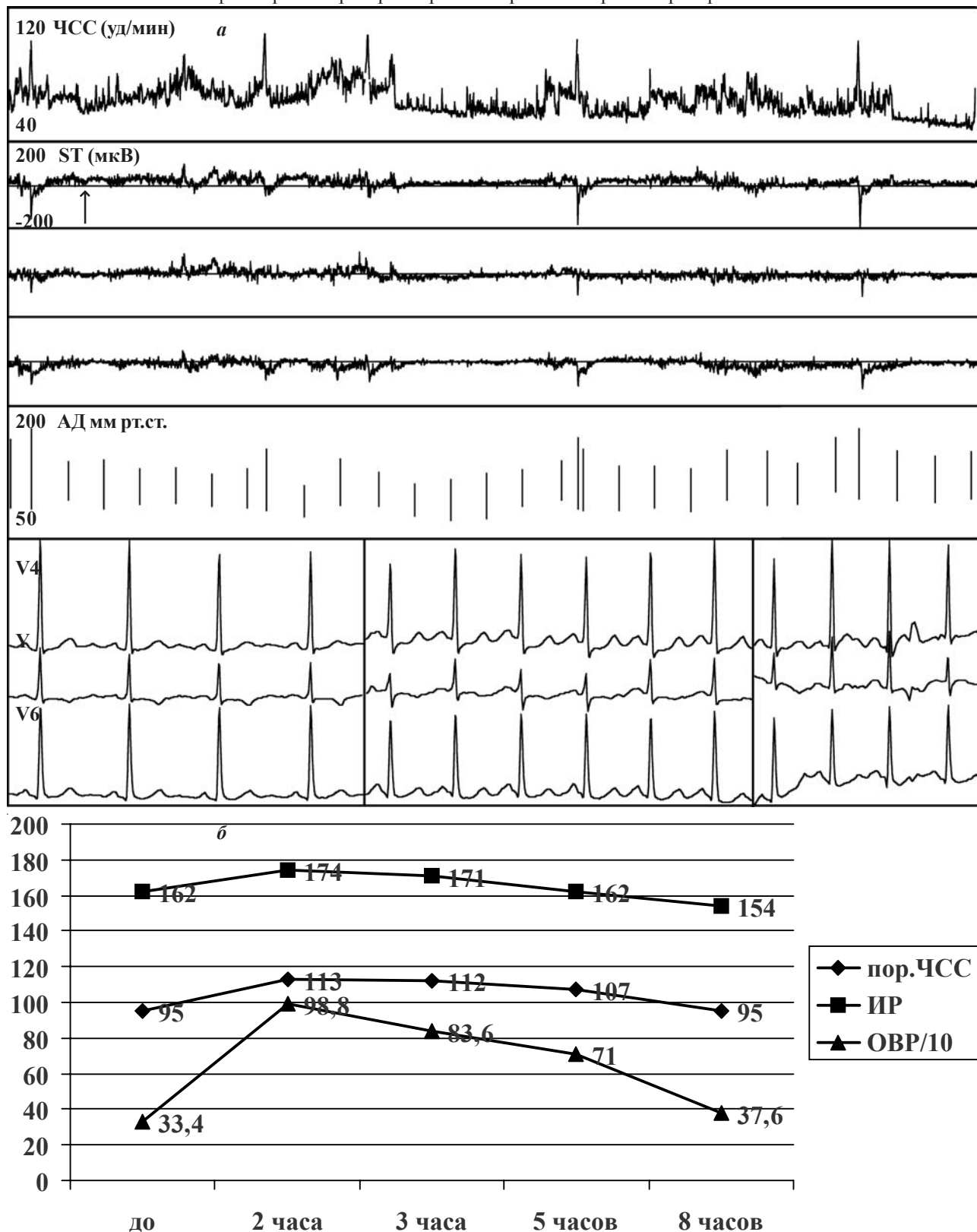


Рис. 1. Данные суточного мониторинга: а - графики ЧСС, смещения сегмента ST, артериального давления и фрагменты ЭКГ до и в момент развития эпизода ишемии (стрелкой отмечен прием 10 мг нитроглицерина) б - результаты лестничных нагрузок, проведенных до и через 2, 3, 5 и 8 часов после приема препарата, где пор.ЧСС - пороговая ЧСС, ИР - индекс Робинсона, ОВР - пороговый объем выполненной работы (на графике уменьшен в 10 раз).

При определении эффективного препарата по результатам пробного приема, он назначается в стандартном режиме в виде монотерапии, или, при необходимости, в составе комбинированной терапии. Через 3-5 дней курсового приема терапии проводится суточное мониторирование ЭКГ для контроля эффективности назначенного лечения с выполнением лестничных нагрузок и оценкой ТФН аналогично ранее проводимым исследованиям. В зависимости от результатов лечащим врачом принимается решение о необходимости усиления терапии или замене антиангинального препарата.

Для сокращения сроков подбора терапии и более быстрого определения эффективного антиангинального средства, рационально начинать тестирование с препарата, эффективность которого у данного пациента будет более вероятна. При его определении необходимо учитывать условия возникновения эпизодов ишемии миокарда. Поэтому во время сбора жалоб и анамнеза особое внимание уделяют наличию у больного утренней спазмофилии, стартовой стенокардии, холодовой зависимости, феномена «прохождения через боль», ангинозных приступов в покое, особенно в предутренние часы, колебаний переносимости физических нагрузок, свидетельствующих о наличии в генезе стенокардии динамического компонента коронарной обструкции. В случае выявления при сборе анамнеза признаков вазоспазма тестирование антиангинальных препаратов, следует начинать с блокаторов кальциевых каналов. Если у пациента отмечается развитие ангинозных болей при стабильном уровне физических нагрузок, что говорит о преобладании фиксированного компонента коронарного стеноза, наиболее вероятно, что более эффективными окажутся бета-блокаторы.

При первичном мониторировании могут быть получены данные, которые также помогут при выборе первого тестируемого препарата. При выраженных колебаниях порогового ОВР (более 50%), пороговой ЧСС (более 25 уд. в мин.), развитии ишемического смещения ST без предшествующего увеличения ЧСС, появлении эпизодов элевации ST вне зоны перенесенного инфаркта можно судить о преобладании вазоспастического компонента в генезе приступа и большей вероятности эффекта коронаролитиков. Для преобладания фиксированной обструкции характерны стабильные пороговые ОВР и ЧСС, четкая связь приступов с нагрузкой. У таких больных, как правило, более эффективны препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде.

Также при анализе мониторограмм может быть получена дополнительная информация о пациенте, влияющая на выбор терапии: наличие нарушений ритма сердца, их количество, связь с эпизодами ишемии миокарда, исходная тахикардия или брадикардия. При комбинированном мониторировании дополнительно будут получены данные о суточном профиле АД, наличии артериальной гипер- или гипотензии, реакции АД на нагрузку. При пробных приемах антиангинальных препаратов, наряду с оценкой их эффективности будет возможно оценить их влияние на частоту сердечных сокращений, нарушения ритма сердца, состояние гемодинамики.

При проведении пробных приемов возможно обнаружение побочных действий препарата, которые не все-

гда ощущаются больным, и, соответственно, могут быть своевременно не выявлены. Наиболее часто встречаются нарушения проводимости при приеме бета-блокаторов или антагонистов кальция, значимые снижения АД, появление выраженного учащения или урежения ЧСС, увеличение количества эпизодов ишемии миокарда на фоне тахикардии, проаритмическое действие препаратов.

Таким образом, при применении данной методики, возможно выбрать не только эффективный для данного больного антиангинальный препарат, но также обладающий положительным влиянием на другие, имеющиеся у пациента проявления заболевания, и, что особенно важно, безопасный для применения у данного больного.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Подбор терапии по описываемой методике был проведен у 20 больных ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса, в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст 55 лет). У 7 больных ИБС сочеталась с гипертонической болезнью II стадии. На динамической ЭКГ при выполнении лестничных нагрузок у них регистрировалась депрессия сегмента ST-T более 1 мм от исходного уровня, в точке, отстоящей от точки j на 0.08 сек., и продолжавшаяся более 30 секунд. В большинстве случаев данные эпизоды смещения ST-T сопровождалась болями ангинозного характера.

Для пробного приема использовались: изосорбида-динитрат (нитросорбид в дозе 20 мг внутрь), изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия (моночинкве-ретард 50 мг), бета-адреноблокатор (метопролол 50 мг), блокаторы кальциевых каналов производные дигидроперидина (адалат SL 20 мг) и производные фенилалкиламина (финоптин-ретард 100 мг).

У 5 больных (0,25) эффективными оказались все пять тестируемых препаратов, эффективность четырех препаратов наблюдалась у 9 пациентов (0,45), три препарата были эффективны у 3 больных (0,15), у 2-х больных (0,10) эффективными оказались два препарата из пяти, только один препарат оказался эффективным у 1-го пациента (0,05). Больных, у которых не наблюдалось бы эффекта ни одного препарата, не было. Распределение выраженного эффекта по количеству препаратов было следующим: выраженный эффект пяти препаратов наблюдался у 2-х человек (0,10), четырех препаратов – у 5 (0,25), трех – у 4-х пациентов (0,20), двух – у 5-ти (0,25) и одного препарата – у 4-х больных (0,20).

В целом в группе больных по результатам исследования наибольшая эффективность наблюдалась у метопролола. Через 2 часа после приема препарат оказался эффективным у 19 человек (0,95), у 16 из них (0,80) – высокоэффективным. Через 5 часов после приема эффект препарата наблюдался у 13 пациентов (0,65), у 7 (0,35). Через 8 часов препарат продолжал действовать у 9 больных (0,45), выраженный эффект сохранялся у 2 больных (0,10).

Следующим по эффективности в данной группе больных был изосорбида-5-мононитрат. Через 2 часа после его приема у 15 больных (0,75) – препарат был эффективным, у 11 (0,55) – высокоэффективным. Через 5 часов – эффект препарата сохранялся у 16 больных (0,80),

у 10 пациентов (0,50) – выраженный. Через 8 часов – сохранение эффекта наблюдалось у 9 человек (0,45), у 6 (0,30) – выраженного.

Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидроперидина и фенилалкиламина) демонстрировали сравнительно одинаковое по эффективности действие: через 2 часа финоптин-ретард и адалат оказывали антиангинальный эффект у 11 пациентов (0,55), выраженный эффект наблюдался у 9 человек (0,45). Через 5 часов действия адалата сохранялось также у 11 больных (0,55), выраженный эффект – у 7 (0,35), при приеме финоптина-ретард – несколько меньше – у 9 (0,45) и у 7 (0,35) соответственно. Интересно, что через 8 часов антиангинальное действие финоптина было отмечено у 4 пациентов (0,20), у 1 (0,05) – выраженное, а после приема адалата – всего лишь у 2 больных (0,10) и ни у кого из них не наблюдалось выраженного эффекта.

Эффективность нитросорбида через 2 часа после приема была отмечена у 12 пациентов (0,60), у 7 из них (0,35) она была выраженной. Через 5 часов эффект продолжал наблюдаться у 8 больных (0,40), выраженным оставался у 2 (10,0). Через 8 часов действие препарата сохранялось только у 2 человек (0,10), и ни у кого из них не было выраженного антиангинального эффекта.

Таким образом у всех больных удалось подобрать эффективный препарат, у большинства из них препарат оказывал антиангинальное действие более 5 часов, высокоэффективный препарат удалось назначить 16 больным (0,80). Большинство пациентов ранее принимали эмпирически подобранную терапию, у трети из них принимаемые ранее препараты оказались неэффективными. Препарат, оказывающий выраженный антиангинальный эффект, раньше принимали лишь 5 (0,25) больных.

При проведении пробных приемов препаратов были обнаружены следующие побочные действия, которые в дальнейшем не позволили применить данные медикаменты при длительной антиангинальной терапии. У одного больного при пробном приеме 50 мг метопролола на высоте действия препарата были зарегистриро-

ваны эпизоды синоатриальной блокады с длительностью пауз более 2 секунд, причем, при мониторинговании на фоне отмены терапии данных за наличие у больного нарушений проводимости выявлено не было. Примечательно также, что субъективная переносимость бета-блокатора была хорошей, а динамика ангинозных болей – положительной. Очевидно, что в данном случае, несмотря на эффективность препарата, он не мог быть рекомендован для длительного приема в качестве антиангинального средства.

У нескольких больных, не имевших сопутствующей артериальной гипертензии, на фоне разовых приемов препаратов развивалось выраженное снижение систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. (до уровня 90-95 мм рт.ст.), диастолического АД более чем на 20 мм рт.ст. (до 50-60 мм рт.ст.). У двух пациентов (0,10 от исследуемой группы) избыточное снижение АД наблюдалось на фоне приема адалата SL, у трех (0,15) на фоне приема метопролола. У четырех человек (0,20) подобная реакция АД наблюдалась после приема нитратов, у одного из них после приема нитросорбида при подъеме по лестнице на высоте нагрузки, сопровождавшейся ишемическими изменениями на ЭКГ, зарегистрировано снижение АД с 96/75 до 80/49 мм рт.ст.

У 5 пациентов (0,25) на фоне приема нитратов и адалата отмечалась выраженная рефлекторная тахикардия, что в ряде случаев приводило к снижению ТФН и увеличению числа эпизодов ишемии. Усугубление колебаний ТФН, ее снижение с появлением эпизодов ишемии миокарда в покое наблюдалось на фоне приема бета-блокатора у 2-х человек (0,10).

Подавляющее большинство из описанных осложнений больные субъективно не ощущали, в связи с чем их обнаружение без применения холтеровского мониторинга было бы невозможно. Таким образом, использование данной методики позволяет определить не только индивидуально эффективный, но и безопасный антиангинальный препарат для лечения больного стенокардией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Лупанов В.П. Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии // Кардиология.-1995.-N12.-с.55
2. Бочкарева Е.В. Кокурина Е.В. Кондратьев В.В. Метелица В.И. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевых эпизодов ишемии миокарда // Кардиология -1998.-N2.-с.20-24
3. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М: Медицина, 1985.-с.238
4. Ильина Г.В. Константинов В.О. Липовецкий Б.М. Плавинская С.И. Пробы с дозированной физической нагрузкой (на велоэргометре и тредмиле).-Метод. указан. по клинич. патофизиол. и функцион. Диагностике: под ред. Е.В.Майстраха и Б.М.Липовецкого.-Л, 1980.-с.25.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторинга артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией. //Кардиология.-1997.-N9.-с.98-100.
6. Кондратьев В.В., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. I. Распространенность и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда. //Кардиология.-1997.-N1.-с.72-75.
7. Метелица В.И. Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения). //Кардиология.-1997.-N10.-с.72-74.
8. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В. Определение вазоспастического генеза приступов стенокардии по данным суточного мониторинга ЭКГ. //Кардиология.- 1989.- N 1.- с.52-56.