

Выбор эффективной комбинированной антиангинальной терапии с помощью парных тестов с физической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией напряжения

Е.В.Кокурина, С.К.Кукушкин, Е.В.Бочкарева, В.И.Метелица

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Резюме. Данные рекомендации содержат методику выбора для больных со стабильной стенокардией напряжения эффективной комбинированной терапии антиангинальными препаратами из трех основных групп (нитраты, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы) с помощью повторных тестов с физической нагрузкой на велоэргометре. Представлен способ определения оптимальной комбинации этих препаратов для больного с учетом клинических данных, переносимости и приемлемости предлагаемого лечения.

Методические рекомендации предназначены для врачей-кардиологов, терапевтов, специалистов по функциональной диагностике, а также научных сотрудников специализированных кардиологических подразделений. Рекомендованы Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, лечение, парные тесты с физической нагрузкой, комбинированная антиангинальная терапия.

Choosing an effective combination of the antianginal therapy for patients with stable angina pectoris using paired tests with physical exercise (guidelines)

Ye.V.Kokurina, S.K.Kukushkin, Ye.V.Bochkareva, V.I.Metelitsa

National Research Centre for Preventive Medicine of Ministry of Healthcare of Russian Federation

Summary. These recommendations contain the procedure for choosing patients with stable angina pectoris and effective combination therapy of antianginal drugs from the three main groups (nitrates, calcium channel blockers and β -blockers) by repeated tests with physical exercise on a bicycle ergometer. We show how to determine the optimal combination of these drugs to the patient considering clinical data, tolerability and acceptability of the proposed treatment.

The guidelines are intended for cardiologists, therapist, specialists in functional diagnosis, and scientific workers specialized in cardiac units. The guidelines are recommended by Educational and Methodological Association of medical and pharmaceutical education in Russian universities as a textbook for doctors' postgraduate education system.

Key words: coronary heart disease, effort angina, treatment, tests paired with physical exercise, combined antianginal therapy.

Сведения об авторах

Кокурина Елена Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Кукушкин Сергей Кузьмич – канд. мед. наук, рук. отд. последипломного образования ФГБУ ГНИЦ ПМ.
E-mail: sk_kukushkin@gnicrpm.ru

Бочкарева Елена Викторовна – д-р мед. наук, рук. лаб. медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Метелица Владимир Исаакович – д-р мед. наук, проф., с 1988 по 2000 г. – рук. отд. профилактической фармакологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Введение

Нитраты, антагонисты кальция (АК) и β -адреноблокаторы (β -АБ) являются в настоящее время основными группами антиангинальных препаратов (ААП), которые наиболее часто успешно применяются в лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с приступами стенокардии напряжения (СН). Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины было проведено специальное изучение медикаментозной терапии этих больных в нескольких случайно избранных районных поликлиниках г. Москвы. Было показано, что 1/2 больных со стенокардией проводится комбини-

рованное лечение ААП, причем примерно в 40% случаев лечение начинается сразу с комбинации этих препаратов. Вместе с тем, по данным отечественного многоцентрового клинико-фармакологического изучения эффективности наиболее широко применяемых ААП, лишь 3% больных со стенокардией II–III функционального класса не представляется возможным подобрать эффективное лечение хотя бы одним из препаратов трех основных групп: изосорбида динитрата (нитросорбида 10–20 мг), нифедипина (коринфара 20–30 мг), пропранолола (анаприлина 40–80 мг). Представленные данные показывают, что подавляющему большинству больных со стенокар-

дией может проводиться успешная монотерапия современными ААП.

Известно, что при длительной монотерапии достаточно часто выявляется необходимость ее коррекции, например, из-за развития толерантности к принимаемым препаратам (нифедипин, нитросорбид), устранения побочных реакций (например, тахикардия при приеме нитратов), а также в связи с тем, что клиническое состояние больного требует усиления эффективности лечения. Чаще всего основанием для сочетанного применения ААП является невозможность продолжения лечения только одним препаратом.

Как показывают данные зарубежных исследователей, 2/3 больных с приступами стенокардии находятся на сочетанном лечении ААП. Однако, несмотря на достаточно часто возникающую необходимость назначения разных комбинаций ААП, до последнего времени оставались недостаточно разработанными существенные методические вопросы сочетанного применения этих лекарственных средств.

Обращает на себя внимание противоречивость мнений о рациональных подходах к выбору комбинированного лечения ИБС. Так, одни исследователи считают необходимым начинать лечение больного со стенокардией с монотерапии β -АБ, при необходимости присоединять к ним нитраты (из-за их эффективности и дешевизны), а затем – АК. Другие авторы пытаются обосновать необходимость первоначального лечения этих больных нитратами, затем АК и лишь в последнюю очередь – β -АБ.

Однако очевидно, что нельзя заранее определить какую-либо жесткую схему лечения для всех больных. Выбор ААП, а в особенности комбинации таких препаратов, должен быть индивидуальным и по возможности основываться не только на клинических данных, но и на результатах объективного обследования больного. Тест с физической нагрузкой (ФН), и в частности, тест парных нагрузок на велоэргометре, является в настоящее время одним из основных методов, с помощью которых в условиях многих учреждений практического здравоохранения может быть объективизирован антиангинальный эффект кардиологических препаратов.

Описание метода. Формула

Предлагаемый метод отличается от существующих тем, что представляет комплексный подход к индивидуальному выбору оптимальной комбинации широко применяемых современных ААП из трех основных групп для больных с ИБС, стенокардией. Метод заключается в сравнительном определении антиангинального эффекта этих препаратов при применении их в отдельности и в комбинации с помощью парных тестов с ФН на велоэргометре, а также в оценке взаимодействия комбинируемых препаратов. Представлены критерии комплексной оценки получаемых результатов с учетом эффективности изучаемых препаратов, их побочных явлений и приемлемости для больного назначенного лечения.

Показания к применению метода

Показаниями для назначения комбинированной терапии основными ААП являются:

- невозможность подбора эффективной монотерапии;
- необходимость усиления эффективности проводимой монотерапии (например, в период повышенной физической активности больного или при обострении ИБС) при невозможности повышения доз препаратов из-за их плохой переносимости;

- необходимость коррекции неблагоприятных гемодинамических реакций, возникающих на фоне монотерапии (например, тахикардии, вызванной нитратами или некоторыми АК);
- сочетание стенокардии с артериальной гипертензией, которая не корригируется при монотерапии.

Метод может быть применен среди больных с ИБС, нуждающихся в подборе эффективной антиангинальной терапии, у которых при проведении теста с ФН возникает депрессия сегмента *ST* ишемического типа и/или приступ стенокардии.

Противопоказания к применению метода

- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда давностью менее 6 мес;
- выраженная артериальная гипертензия;
- нарушения ритма и проводимости;
- инсульт в анамнезе;
- пороки сердца;
- недостаточность кровообращения 2–3-й степени;
- невозможность отмены предшествующей терапии;
- другие состояния, затрудняющие проведение проб с ФН.

Материально-техническое обеспечение метода

Для проведения пробы с ФН минимально необходимый набор аппаратуры включает в себя:

- многоканальный электрокардиограф, обеспечивающий качественную запись электрокардиограммы (ЭКГ) как в покое, так и при ФН;
- монитор для динамического контроля ЭКГ во время пробы с ФН;
- велоэргометр. В настоящее время велоэргометром оснащено большинство лечебных учреждений практического здравоохранения. Желательно проводить исследование на электромеханических велоэргометрах, позволяющих наиболее точно дозировать нагрузку.

Описание метода

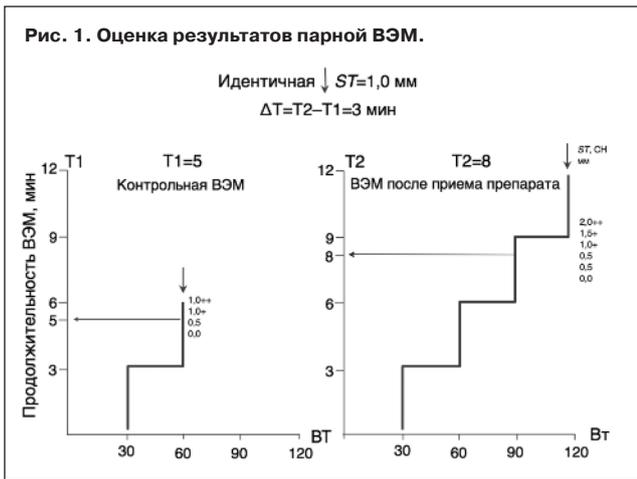
Предлагаемый метод выбора оптимальной комбинации основных лекарственных средств заключается в сравнительной оценке антиангинальной эффективности разовых доз отдельных ААП из трех основных групп – нитратов, АК и β -АБ, а также их комбинаций при проведении парных тестов с ФН у больных с ИБС, стенокардией.

Наряду с эффективностью разовых доз комбинируемых ААП оценивают тип их взаимодействия (синергизм, антагонизм, аддитивность), изменение гемодинамических параметров (влияние на частоту сердечных сокращений и артериальное давление), выраженность побочных реакций, а также приемлемость назначаемого сочетанного лечения для больного.

Исходно всем больным проводятся 2–3 адаптационные нагрузки, что обычно является достаточным для получения хорошей воспроизводимости результатов, характеризующих свойственную больному толерантность к ФН.

Выбор эффективной антиангинальной терапии при проведении парных велоэргометрий

Проведение велоэргометрии (ВЭМ). Начальная мощность нагрузки подбирается таким образом, чтобы ее продолжительность не превышала 3–6 мин. Затем каждые 3 мин мощность нагрузки непрерывно



увеличивают на 30 Вт. Критериями определения порога проводимой нагрузки являются приступ стенокардии средней интенсивности (2 балла – см. далее) и/или депрессия сегмента *ST* ишемического типа (горизонтальная или косонисходящая) глубиной 1,0 мм и более и продолжительностью 0,08 с от точки J. ЭКГ регистрируется в конце каждой минуты нагрузки и восстановительного периода. Артериальное давление измеряют на 2-й минуте каждой ступени, на максимуме нагрузки и на 1, 3, 5 и 7-й минутах восстановительного периода.

Интенсивность приступа стенокардии оценивают по 3-балльной шкале: 1 балл – возникновение приступа, 2 балла – интенсивность приступа, при которой больной останавливается или замедляет движение, 3 балла – для купирования приступа требуется прием нитроглицерина.

Метод парных ВЭМ заключается в проведении в один и тот же день двух ВЭМ: 1-й, исходной – до приема препаратов и 2-й – в период предполагаемого максимума их действия, т.е. через 2 ч после приема одного препарата или комбинации препаратов. Нагрузки проводятся в первой половине дня, не ранее чем через 2 ч после легкого завтрака или приема нитроглицерина. Вся предшествующая медикаментозная терапия должна быть отменена за 3–5 дней до начала проведения тестов с ФН.

По результатам нагрузочного теста определяют так называемое **пороговое время (Тпор, с)** – продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии интенсивностью 2 балла и/или депрессии сегмента *ST* глубиной 1,0 мм и более продолжительностью не менее 0,08 с от точки J.

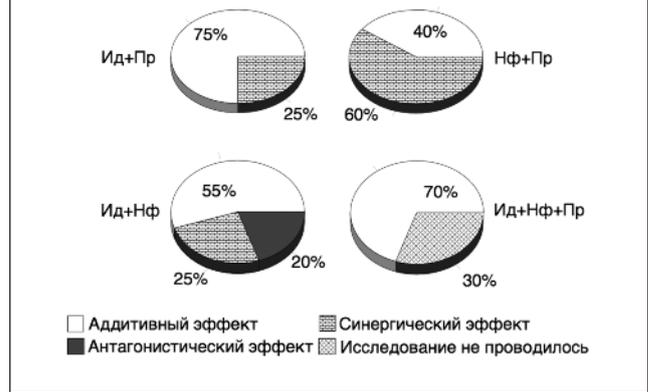
Индивидуальный эффект разовой дозы препарата или комбинации препаратов ($\Delta T_{пор}$) определяется по увеличению $T_{пор}$ во время 2-й нагрузки ($T_{пор2}$) по сравнению с таким же показателем при 1-й нагрузке ($T_{пор1}$):

$$\Delta T_{пор} = T_{пор2} - T_{пор1}$$

Отдельный препарат или комбинация нескольких препаратов считаются эффективными, если они вызывают по сравнению с исходной нагрузкой прирост времени продолжительности пороговой нагрузки на 120 с и более, т.е. при $\Delta T \geq 120$ с. Результаты каждой нагрузки оцениваются с использованием идентичных критериев определения их порогового уровня.

Из рис. 1 видно, что продолжительность исходной пороговой нагрузки, проводимой до депрессии сегмента *ST* глубиной 1 мм, составляет 5 мин. При проведении 2-й ВЭМ через 2 ч после приема изучаемого

Рис. 2. Взаимодействие основных ААП (индивидуальные данные).



препарата или комбинации препаратов продолжительность пороговой нагрузки до появления такой же, как и при 1-й ВЭМ, депрессии сегмента *ST* глубиной 1 мм составляет 8 мин. Таким образом, прирост продолжительности пороговой нагрузки ($\Delta T_{пор}$) составляет 3 мин, т.е. препарат или комбинация препаратов эффективны.

При определении сравнительной антиангинальной эффективности двух отдельных препаратов один препарат считается эффективнее другого, если вызываемый им прирост продолжительности пороговой нагрузки ($\Delta T_{пор}$) больше соответствующего показателя при применении сравниваемого препарата на 60 с и более. Этот же критерий применяется и при оценке сравнительной эффективности разных комбинаций ААП.

Критерии оценки типов взаимодействия комбинируемых препаратов:

антагонизм – тип взаимодействия, при котором эффект комбинации препаратов оказывается более слабым, чем максимальный из эффектов отдельных составляющих этой комбинации;

аддитивность – эффект комбинации препаратов не отличается от суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию.

синергизм – тип взаимодействия, при котором эффект комбинации препаратов выше, чем сумма эффектов отдельных препаратов.

При индивидуальном анализе эффективности сочетанного применения ААП необходимо также выявить так называемую оптимальную комбинацию этих препаратов, которая определяется с помощью трех основных критериев:

- выраженность эффекта комбинируемых препаратов;
- переносимость больным комбинации препаратов;
- приемлемость для больного комбинированного применения препаратов.

Таким образом, нельзя ставить знак равенства между понятиями эффективности и оптимальности комбинируемой терапии. Эффективность может быть примерно одинаковой, однако с учетом переносимости комбинации и согласия больного на предлагаемое лечение ему иногда может предлагаться менее эффективная, но оптимальная для него комбинация препаратов.

Препараты

Для подбора эффективной сочетанной терапии целесообразно применение следующих препаратов и их разовых доз:

Таблица 1. Среднегрупповые показатели до достижения порогового уровня ($\Delta T_{пор}$) и появления боли (ΔT_{CH}) под влиянием разовых доз основных ААП и их комбинаций ($M \pm m$) при проведении тестов с ФН

	Плацебо	Ид	Нф	Пр	Ид+Пр	Пр+Нф	Ид+Нф	Ид+Нф+Пр
$\Delta T_{пор}$	10,5±5,9	150,0±16,7	111,1±17,7	56,8±15,1	149,5±16,1	233,7±22,6	190,0±18,6	254,6±22,9
ΔT_{CH}	11,3±7,6	139,7±16,6	100,8±18,6	59,6±20,2	158,3±19,7	236,3±29,1	190,7±24,1	259,5±32,0

Таблица 2. Взаимодействие комбинируемых препаратов

Комбинация препаратов	Ид+Пр	Пр+Нф	Ид+Нф	Ид+Нф+Пр
Тип взаимодействия	Аддитивный	Синергический	Антагонистический	Аддитивный
p	>0,01	<0,001	<0,002	>0,1

- изосорбида динитрат – Ид (нитросорбида 10–20 мг);
- нифедипин – Нф (коринфара 20–30 мг);
- пропранолол – Пр (анаприлина 40–80 мг);
- комбинации: Ид+Пр, Нф+Пр, Ид+Нф и Ид+Пр+Нф.

С помощью предлагаемого метода может быть оценена эффективность и других современных ААП и их комбинаций с учетом соответствующих фармакодинамических характеристик (времени предполагаемого максимума действия препаратов и т.д.)

Эффективность использования метода

Эффективность использования настоящего метода была подтверждена в специальном рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном среди 36 больных со стабильной СН II–III функционального класса, частота приступов стенокардии у которых составила 28,9±2,6 в неделю.

Для всех больных при проведении парных ВЭМ впервые был выполнен скрининг эффективности разовых доз основных ААП и их комбинаций, результаты которого представлены в табл. 1.

Оценка результатов парных ВЭМ, проведенных до и после однократного приема разовых доз отдельных препаратов Ид, Нф и Пр, показала, что в среднем по группе больных (см. табл. 1) наибольший прирост показателей $\Delta T_{пор}$ и ΔT_{CH} вызывал Ид.

Нф и Пр по сравнению с Ид вызывали менее выраженный прирост показателей ΔT_{CH} и $\Delta T_{пор}$, однако лишь в отношении Пр эти различия с Ид были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Сравнение Нф с Пр показало более выраженное антиишемическое действие Нф ($\Delta T_{пор}$; $p < 0,05$), однако антиангинальный эффект (ΔT_{CH}) этих препаратов существенно не различался ($p > 0,05$).

Анализ среднегрупповых данных показал, что разовые дозы комбинаций Ид+Пр, Нф+Пр и Ид+Нф были эффективны. Сравнение этих комбинаций с отдельными препаратами выявило, что только комбинация Нф+Пр существенно ($p < 0,01$) превосходит по своей эффективности все три, отдельно примененные, препарата.

Комбинация Ид+Нф была эффективнее ($p < 0,01$), чем Нф и Пр, однако существенно не отличалась ($p > 0,05$) от одного Ид. Сочетание Ид+Пр по своей эффективности превосходило только Пр ($p < 0,001$) и не отличалось от Ид и Нф ($p > 0,05$).

Сравнение комбинаций из двух препаратов между собой не выявило статистически значимых различий между ними, за исключением большего антиишемического эффекта сочетания Нф+Пр по сравнению с Ид+Пр ($p < 0,05$).

Комбинация трех препаратов вызывала существенный прирост ($p < 0,05$) показателей ΔT_{CH} и $\Delta T_{пор}$ по сравнению с отдельными препаратами и комбинациями Ид+Пр и Ид+Нф, сопоставление же с сочета-

нием Нф+Пр не выявило существенных различий. Однако следует отметить, что у 30% больных парная ВЭМ с тройной комбинацией не могла быть выполнена из-за выраженной гипотензии через 2 ч после приема всех этих препаратов.

Типы взаимодействия препаратов, выявленные при их комбинированном применении, представлены в табл. 2.

Видно, что комбинация Нф+Пр обладала синергическим типом взаимодействия: эффект комбинации значимо превосходил сумму эффектов Нф и Пр. При сочетании Ид+Нф имел место антагонизм, так как эффект комбинации был значительно ниже, чем сумма эффектов Ид и Нф, назначаемых отдельно. Комбинации препаратов Ид+Пр и Ид+Нф+Пр привели к взаимодействию аддитивного типа. Антиишемический эффект этих сочетаний достоверно отличался от суммы эффектов препаратов, назначаемых раздельно.

Индивидуальный анализ взаимодействия избранных препаратов представлен на рис. 2.

Наиболее распространенным типом взаимодействия была аддитивность, синергическое взаимодействие встречалось значительно реже, и только для комбинации Нф+Пр такой тип был преимущественным (у 60% больных).

Показано, что при попытке максимально усилить эффект антиангинальной терапии, комбинируя 3 препарата, в 30% случаев, как указано ранее, возникает выраженная гипотония, а синергическое влияние отмечается в 2 раза реже, чем при комбинации Нф и Пр.

Особое внимание клиницистов должно быть привлечено к возникновению антагонизма, которое было отмечено у каждого пятого (20%) больного при комбинации Ид+Нф. Сочетанное применение Ид и Нф, обладающих выраженной вазодилатирующей способностью, требует осторожности из-за возможного появления ортостатической гипотензии, тахикардии, головных болей, синдрома обкрадывания. Назначение такой комбинации препаратов целесообразно только в лечении больных со стенокардией с выраженным вазоспастическим компонентом, артериальной гипертензией и брадикардией, а также при отсутствии противопоказаний для ее применения в случае неэффективности другой антиангинальной терапии. Следует подчеркнуть, что комбинированное назначение Ид и Нф может быть рекомендовано лишь при достаточно сохранной функции левого желудочка. Широкое назначение этой комбинации врачами практического здравоохранения для больного со стенокардией является неоправданным и небезопасным.

Совокупный анализ всех параметров (эффективности и взаимодействия препаратов, их побочных реакций, гемодинамических сдвигов и приемлемо-

Рис. 3. Выбор оптимальной комбинации ААП для длительного лечения.

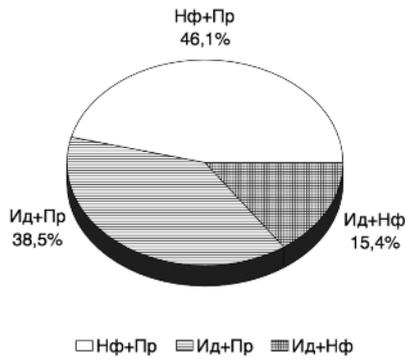
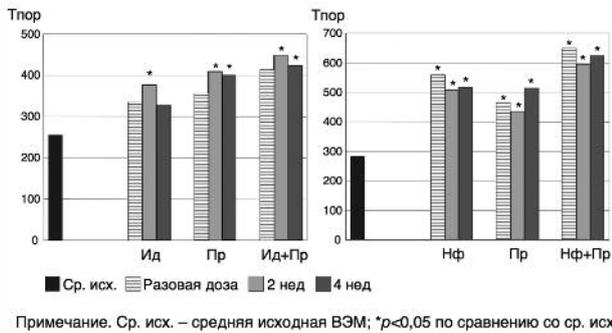


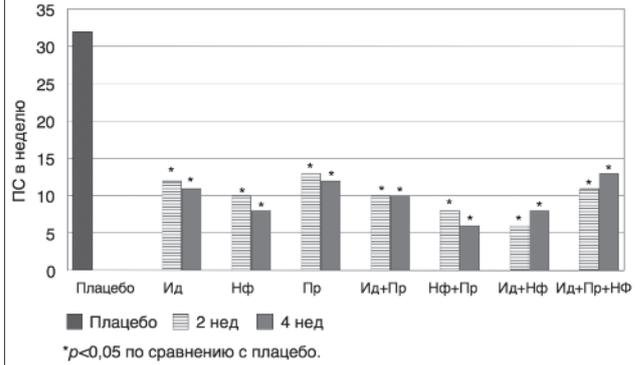
Рис. 4. Продолжительность пороговой нагрузки на предполагаемом максимуме действия препаратов и их комбинаций в зависимости от срока лечения.



сти комбинации лекарственных средств для больного) показал преимущества комбинации Нф+Пр. На основании перечисленных параметров при выборе комбинации препаратов для длительного лечения сочетание Нф+Пр оказалось оптимальным почти у 1/2 (46,1%) больных, в то время как Ид+Пр – у 38,5%, а Ид+Нф – только у 15,4% (рис. 3). Правильность сделанного выбора была подтверждена результатами регулярного лечения (4 нед) избранной комбинацией препаратов. Эффективность лечения контролировалась как парными ВЭМ (рис. 4), так и клинически (рис. 5).

Как видно из рис. 4, комбинации Ид+Пр и Нф+Пр на протяжении курсового лечения сохраняли достоверную стабильную высокую эффективность. Из-за побочных эффектов, связанных с чрезмерной вазодилатацией, к концу лечения комбинацией Ид+Нф группа больных стала малочисленной, поэтому ре-

Рис. 5. Динамика приступов стенокардии (ПС) при курсовом лечении основными ААП и их комбинациями.



зультаты лечения не могли быть подвергнуты статистической обработке.

Все изучаемые препараты и их комбинации при курсовом лечении более чем на 50% снижали частоту приступов стенокардии. Существенных различий между отдельными препаратами и их сочетаниями по этому показателю не выявлялось, что подтверждает необходимость объективного контроля за лечением больных со стенокардией с помощью парных ВЭМ.

Частота и тяжесть побочных эффектов (выраженная тахикардия, нарушения ритма сердца, резкая, нарастающая головная боль, ортостатическая гипотензия) при длительном лечении были наиболее выражены при комбинации Ид+Нф (21,7%), причем только один больной смог продолжить лечение этой комбинацией, во всех остальных случаях лечение было прекращено. При курсовом лечении другими комбинациями побочные эффекты (изжога, боли в эпигастрии, слабость) встречались намного реже (4,3%) и не требовали отмены лечения.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что для больных с ИБС с приступами СН в большинстве случаев оптимальной является комбинация нифедипина (коринфара) с пропранололом (анаприлином). Целесообразность назначения других сочетаний ААП должна решаться строго индивидуально с помощью предложенного нами метода, поскольку эти комбинации, как, например, при сочетании Нф+Ид или Нф+Ид+Пр, у многих больных или не отличаются по эффективности от монотерапии каждым из составляющих препаратов, или могут вызывать серьезные побочные эффекты (артериальная гипотензия).

— * —