

УДК 615.22+616.12-008.318+616.127-004

Мергель Т.В.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ АМЛОДИПІНУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

У хворих із постінфарктним кардіосклерозом спостерігається висока ймовірність виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС), серцевої недостатності, фатальних аритмій. Широке застосування методу електрокардіографії (ЕКГ) та холтерівського моніторингу ЕКГ у клінічній практиці дозволяє оцінити ризик ускладненого перебігу ІХС після перенесеного інфаркту міокарда за допомогою патологічних значень турбулентності серцевого ритму (ТСР). Досліджено вплив антиангінальної терапії на показники ТСР у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та епізодами безбольової ішемії міокарда. Встановлено, що використання комбінації амлодипіну з базовою терапією (БТ) призводить до оптимізації рівня початку та нахилу турбулентності серцевого ритму та до зниження ступеня міокардіальної ішемії. Застосування амлодипіну в поєднанні з базовою терапією призводить до зменшення частоти виникнення патологічних значень ТСР. Виявлено вищу ефективність, безпечність, обґрунтованість комбінованого диференційованого антиангінального лікування з використанням амлодипіну на тлі базової терапії для забезпечення адекватного антиішемічного ефекту, зменшення частоти виникнення патологічних значень ТСР та ризику виникнення ускладнень ІХС. Отримані результати дозволяють стверджувати, що включення амлодипіну до комплексної терапії постінфарктного кардіосклерозу з епізодами безбольової ішемії міокарда є патогенетично обґрунтованим та клінічно виправданим.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, турбулентність серцевого ритму, амлодипін

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених патологій серед серцево-судинних захворювань і посідає провідне місце як у структурі причин тимчасової або стійкої втрати працездатності, так і загальної смертності [2, 11]. Розповсюдженість ІХС в Україні складає 23 455, 8 на 100 тис. населення. Смертність унаслідок даного захворювання постійно зростає. За період 2011 року цей показник становив 570 на 100 тис. населення [6].

Однією з найнебезпечніших форм ІХС є інфаркт міокарда (ІМ). Смертність від ІМ в Україні сягає 30% [5]. Аналогічний рівень в країнах Європейського Союзу не перевищує 7%. Визначення ризику формування ускладнень ІХС, фатальних та нефатальних кардіальних подій, серцево-судинної смертності у хворих із постінфарктним кардіосклерозом залишається одним із головних завдань сучасної кардіології [1]. Відомі на сьогодні методи прогнозування перебігу ІХС часто характеризуються високою технологічністю, дороговартісністю та низьким рівнем доступності для практичного лікаря загальної практико-сімейної медицини. Широке застосування методу електрокардіографії (ЕКГ) та холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у клінічній практиці дозволяє оцінити ризик ускладненого перебігу ІХС після перенесеного інфаркту міокарда за допомогою значень турбулентності серцевого ритму (ТСР) [4]. За шлуночковою екстрасистолією (ШЕ) виникають короткі коливання тривалості синусового ритму. Це явище вперше було описано дослідницькою групою на чолі G.Schmidt у 1999 році та отримало назву турбулентності серцевого ритму. Відразу після ШЕ синусовий

ритм прискорюється, а потім знову сповільнюється. G.Schmidt et all. [9] запропонував 2 показника ТСР. ТО (turbulence onset) – це початок турбулентності, показник прискорення синусового ритму після ШЕ. TS (turbulence slope) – інтенсивність сповільнення синусового ритму після його прискорення.

Початок турбулентності визначають за формулою:

$$TO = (RR1 + RR2) - (RR3 + RR4) \quad (RR3 + RR4) \times 100 [\%],$$

де RR3 і RR4 – інтервали перед ШЕ, RR1 і RR2 – два RR інтервали, які слідує за компенсаторною паузою.

Для визначення TS (мс/RR) розраховують нахил зміни RR інтервалів за допомогою прямих ліній регресії для кожних 5 RR інтервалів із 20, які виникають після компенсаторної паузи. За значення TS вважають максимальний позитивний регресійний нахил [10].

Дослідження можливості прогнозування ризику ускладненого перебігу ІХС у хворих із інфарктом міокарда оцінювали за допомогою аналізу 2 великих клінічних досліджень EMIAT та MPIP. Однофакторний аналіз загальної смертності показав, що параметр TS був найсильнішим стратифікуючим фактором ризику виникнення смерті у дослідженні EMIAT та другим по значимості чинником у дослідженні MPIP після систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ < 30%). Багатофакторний аналіз дослідження EMIAT виявив, що патологічні значення ТО, TS, ФВ і ЧСС (більше 75 ударів на хвилину) були незалежними предикторами кардіальної смертності. Таким чином, доведено можливість прогнозування несприятливого перебігу ІХС та розвитку смерті за допомогою оцінки значень турбулентності сер-

цевого ритму [7, 8, 10].

Питання впливу антиангінальної та антигіпертензивної терапії на ТСР залишається недостатньо вивченим. Існують дані про позитивну дію препаратів базового лікування ІХС, зокрема бісопрололу та деяких медикаментів групи інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента на ТСР [4]. Застосування блокаторів кальцієвих каналів є патогенетично обґрунтованим при явищах міокардіальної ішемії [3]. Проте питання впливу даних препаратів на показники турбулентності серцевого ритму залишається недостатньо вивченим.

Мета дослідження

Вивчити вплив блокатора кальцієвих каналів амлодипіну у комплексі базової терапії на показники турбулентності серцевого ритму у хворих на ІХС із постінфарктним кардіосклерозом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 38 хворих на ішемічну хворобу серця. Критеріями включення були наявність перенесеного інфаркту міокарда та зареєстровані за допомогою холтеровського моніторингу ЕКГ епізоди безболісної ішемії міокарда. У дослідженні не включалися хворі з гострими та хронічними запальними захворюваннями серцево-судинної системи (ендокардит, міокардит, перикардит), нестабільною стенокардією, у перші 12 місяців після перенесеного інфаркту міокарда, із клінічними ознаками серцевої недостатності ІІА-ІІІ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка, що відповідало ІІ-ІV ФК згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), з важкими порушеннями серцевого ритму та провідності.

Хворі, включені у дослідження були рандомізовані на 2 групи. До першої групи ввійшло 18 хворих (n=18), які отримували базову терапію

(БТ): метопрололу сукцинат (25-50 мг/добу), еналаприл (5-10 мг/добу), клопідогрель (75 мг/добу) та аторвастатин (10 мг/добу). Хворі 2 групи (n=20) одержували крім БТ амлодипін у дозі 2,5-5 мг/добу. Встановлено однорідність досліджуваних груп за віком, статтю, рівнем офісного артеріального тиску, показниками турбулентності серцевого ритму. Хворим здійснювали комплексне загально-клінічне обстеження із визначення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), сечовини, креатиніну, проводили електрокардіографію з використанням електрокардіографа Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина), холтеровське (амбулаторне, добове) моніторування ЕКГ за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва «ХАІ-МЕДИКА» (м.Харків, Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-6 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Проводили лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру.

Результати та їх обговорення

Із метою визначення впливу показників турбулентності серцевого ритму, ліпідограми, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка, сечовини, креатиніну, офісного рівня артеріального тиску на ризик виникнення гострого коронарного синдрому проведено дискримінантний лінійний аналіз за Фішером. За групууюч змінну приймали хворих, у яких в період спостереження (4 місяці) виник гострий коронарний синдром та досліджуваних, у яких не зафіксовано дестабілізації перебігу ІХС. Незалежними змінними були наведені вище біохімічні, імуноферментні та інструментальні показники.

Таблиця 1

Показники дискримінантного аналізу фактичних значень лабораторних та інструментальних показників у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від формування гострого коронарного синдрому

Метеорологічний показник	Показник F Видалення	Толерантність	Лямбда Уілкса	Власна Лямбда	p
ТО, %	8,45	0,92	0,058	0,77	<0,01
TS, мс/RR	0,34	0,75	0,04	0,86	<0,05
ЛПНЩ, мл	8,04	0,88	0,06	0,78	<0,01
ФВ, %	6,5	0,84	0,55	0,81	<0,05
Сечовина, мкмоль/л	0,73	0,92	0,046	0,97	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	0,003	0,90	0,045	0,99	>0,05
Офісний рівень АТ, мм рт.ст.	9,73	0,96	0,06	0,74	<0,01

Примітка: p- вірогідність дискримінації

Як видно з табл. 1, хворі з дестабілізацією та без дестабілізації перебігу ІХС достовірно відрізнялися між собою за показниками початку та нахилу турбулентності, офісним рівнем артеріального тиску, систолічною функцією лівого шлуночка та концентрацією ЛПНЩ. При чому, вираженість дискримінантного внеску показників ТО була співставною із рівнем ЛПНЩ та офісним артеріальним тиском (АТ), що підтверджується значенням власної лямбди для ТО - 0,77. Рівень дискримінації хворих по TS (власна лямбда -

0,86) практично не відрізнявся від аналогічного показника для ФВ лівого шлуночка (власна лямбда -0,81). Не виявлено статистично значимого впливу на розвиток ГКС у хворих із постінфарктним кардіосклерозом концентрації в плазмі крові сечовини та креатиніну (p>0,05). Таким чином, показники турбулентності серцевого ритму можуть бути використанні для прогнозування перебігу ІХС та ризику виникнення гострого коронарного синдрому.

Таблиця 2

Динаміка показників турбулентності серцевого ритму, ліпопротеїнів низької щільності та фракції викиду лівого шлуночка під впливом досліджуваних схем антиангінальної терапії

Група хворих	ТО, %	TS, мс/RR	ЛПНЩ, мл	ФВ, %
I група – БТ (n=18)				
- до лікування	-0,89±0,021	2,76±0,13	2,06±0,12	56,79±2,18
- через 2 місяці	-1,68±0,018 p<0,001	3,19±0,16 p<0,05	1,64±0,13 p<0,05	59,39±2,95 p>0,05
- через 4 місяці	-1,97±0,022 p<0,001	3,97±0,17 p<0,001	1,59±0,152 p<0,05	60,25±2,52 p>0,05
II група - БТ+амлодипін (n=20)				
- до лікування	-0,83±0,024	2,67±0,15	1,98±0,11	57,63±3,17
- через 2 місяці	-2,74±0,02 p<0,001 p1-2<0,001	4,28±0,18 p<0,001 p1-2<0,001	1,57±0,13 p<0,05 p1-2>0,05	58,86±2,11 p>0,05 p1-2>0,05
- через 4 місяці	-3,24±0,021 p<0,001 p1-2<0,001	4,56±0,16 p>0,001 p1-2<0,001	1,53±0,14 p<0,05 p1-2>0,05	61,29±2,21 p>0,05 p1-2>0,05

Примітка: p- достовірність різниці середніх значень до та після лікування;
p1-2 – достовірність різниці середніх значень у 1 та 2 групі.

Як видно з табл. 2, досліджувані групи не відрізнялися між собою по середньому значенні ТО, TS, ЛПНЩ та ФВ лівого шлуночка до початку лікування. Проте, після закінчення курсу антиангінальної терапії відзначено нормалізацію показників турбулентності серцевого ритму, зниження концентрації ліпопротеїдів та зростання фракції викиду.

Використання базової терапії та комбінації БТ із амлодипіном мало призводило до нормалізації показників ТСР, а також до зменшення кон-

центрації ЛПНЩ. Проте при порівнянні середніх значень у I та II групі через 4 місяці лікування, встановлено, що у хворих, які крім БТ отримували додатково амлодипін, рівень ТО дорівнював -3,24±0,021 %, що значно нижче ніж в I групі (p<0,001). Рівень TS складав 4,56±0,16 мс/RR та суттєво відрізнявся в порівнянні з хворими групи базової терапії (p<0,001). Отримані результати свідчать про більш інтенсивну нормалізацію показників ТСР при додаванні амлодипіну до стандартного лікування ІХС (рис.1).

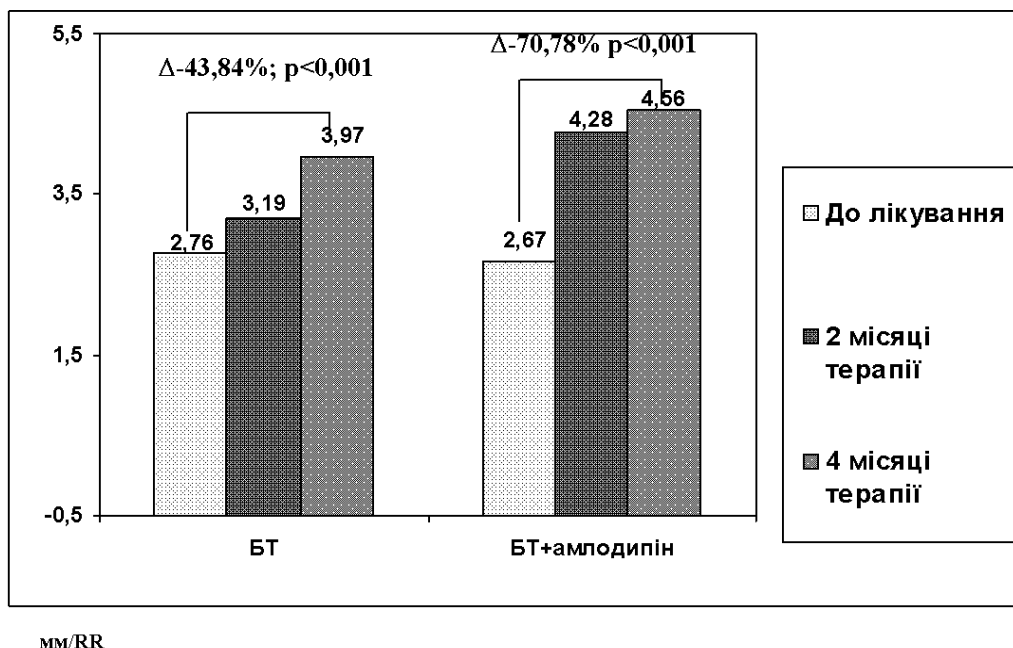


Рис. 1. Динаміка показників нахилу турбулентності під впливом антиангінальної терапії

У всіх досліджуваних групах відзначено вірогідне зниження рівня ЛПНЩ, яке достовірно не відрізнялося від вибраної лікувальної тактики. У хворих, які отримували БТ, зниження ЛПНЩ становило 22,8%. Аналогічне значення у досліджуваних, яким проводили комбіновану антиангінальну терапію з використанням амлодипіну, дорівнювало 22,77% (p>0,05).

До початку терапії середній рівень ФВ ЛШ відповідав нормативним значенням у всіх групах.

Застосування базової терапії та комбінації БТ із амлодипіном не призводило до достовірної зміни рівня фракції викиду лівого шлуночка після лікування.

Таблиця 3

Динаміка частоти реєстрації патологічних значень турбулентності серцевого ритму під впливом антиангінальної терапії у хворих із постінфарктним кардіосклерозом

Група хворих	Кількість хворих із патологічним рівнем TO,	Кількість хворих із патологічним рівнем TS, %
I група -БТ (n=18)		
- до лікування	9 (50%)	10 (55,5%)
- через 2 місяці	7 (38,8%) p1-2>0,05	7(38,8%) p1-2>0,05
- через 4 місяці	6 (33,3%) p1-2<0,05	7 (38,8%) p1-2<0,05
II група -БТ+амлодипін (n=20)		
- до лікування	8(40%)	9(45%)
- через 2 місяці	3(15%) p1-2>0,05	2(10%) p1-2>0,05
- через 4 місяці	1(5%) p1-2<0,05	2(10%) p1-2<0,05

Примітка: вірогідність різниці середніх значень показана згідно точного критерію Фішера; p₁₋₂ – вірогідність різниці середніх значень у 1 та 2 групі

Проаналізовано частоту реєстрації патологічних значень TO та TS у групах дослідження до та після лікування.

Як видно із таблиці 3, кількість хворих із патологічним рівнем TO після завершення курсу терапії тривалістю 4 місяці у групі комбінованого лікування БТ із амлодипіном дорівнювала 5%, що значно нижче в порівнянні з цим же показником у хворих I групи, які одержували лише стандартну терапію ІХС. Аналогічний результат отримано також при аналізі рівня патологічного

значення TS. До початку лікування патологічні значення TS зафіксовані у 55,5% та 45% хворих I та II груп, відповідно (p>0,05). Водночас після лікування даний показник значно відрізнявся між групами. Так, у хворих, яким додатково призначали амлодипін, патологічні значення TS залишалися у 2 хворих (10%), що достовірно нижче порівняно з групою базової терапії (p<0,05).

Вивчено динаміку показників ішемічного пошкодження міокарда під впливом досліджуваних схем лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників девіації сегмента ST у хворих із постінфарктним кардіосклерозом під впливом лікування

Показник	Базова терапія (n=18)		Базова терапія + амлодипін (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість епізодів депресії ST	283,0±4,27	227,7±3,36 p<0,01	324,37±9,02	194,34±4,78 p<0,01
Δ, %		-19,5%		-40,0%
Максимальна ступінь депресії сегменту ST, мм	1,96±0,06	1,80±0,04 p<0,05	1,89±0,06	1,15±0,02 p<0,01
Δ, %		-8,2%		-39,1%
Середня тривалість епізодів ішемії за добу, хв	77,65±1,52	70,52±1,84 p<0,01	80,77±2,07	58,34±1,98 p<0,05
Δ, %		-9,2%		-27,8%

Примітка: p- вірогідність різниці середніх значень до та після лікування

Як видно з табл. 4, використання амлодипіну в поєднанні з базовою терапією призводило до інтенсивного зменшення кількості епізодів депресії сегмента ST, максимального ступеня депресії сегмента ST, середньої тривалості епізодів ішемії за добу.

Таким чином, отримані у науковій роботі дані дозволили довести ефективність базової терапії на основі метопрололу, еналаприлу, клопідогрелю та аторвастатину для нормалізації показників турбулентності серцевого ритму. У дослідженні встановлено значну інтенсифікацію процесів зниження TO та підвищення TS при використанні комбінації базової терапії із амлодипіном.

Встановлено, що додавання до базової терапії амлодипіну призводить до підвищення антиангінальної ефективності лікування, що проявляється зменшенням проявів ішемії міокарда, верифікованої при холтеровському моніторингу ЕКГ.

Використання амлодипіну в поєднанні з стан-

дартним лікуванням ІХС дозволяє оптимізувати антиангінальну терапевтичну тактику у хворих із постінфарктним кардіосклерозом.

Висновки:

1. Патологічний рівень турбулентності серцевого ритму є предиктором виникнення гострого коронарного синдрому у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, що робить можливим визначення рівнів початку та нахилу турбулентності для прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця.

2. Використання метопрололу, еналаприлу, аторвастатину та клопідогрелю у якості базової терапії забезпечує достовірне підвищення значення TS, зниження середнього рівня TO, середньодобової тривалості міокардальної ішемії та середнього значення глибини депресії сегмента ST.

3. Застосування комбінації базової терапії з амлодипіном призводить до оптимізації антиангінального ефекту лікування, що проявляється

більш вираженою нормалізацією показників турбулентності серцевого ритму та зменшенням електрокардіографічних проявів міокардіальної ішемії в порівнянні з використанням виключно базової терапії.

Література

1. Амосова Е.Н. Эффективность коррекции факторов риска и различных методов хирургического лечения больных хронической ИБС в отношении предотвращения смерти и инфаркта миокарда: мифы и реальность / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 12-24.
2. Аникин В.В. Факторы риска развития ишемической болезни сердца при инфаркте миокарда у женщин и мужчин / В.В. Аникин // Врач. – 2009. – № 12. – С. 62-63.
3. Багрий А.Э. Роль блокаторов кальциевых каналов в современной кардиологической практике / А.Э. Багрий // Кардиология. – 2010. – № 20. – С. 16-18.
4. Вайханская Т.Г. Новые критерии турбулентности сердечного ритма в оценке риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Т.Г. Вайханская, С.М. Комиссарова, О.П.

- Мельникова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 31-35.
5. Горбась І.М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне монітування / І.М. Горбась // Практическая ангиология. – 2010. – № 11. – С. 58-62.
 6. Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца – основа профилактики ее осложнений / С.А. Матвеева // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 19-23.
 7. Шляхто Е.В. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Э.Р. Бернгардт, Е.В. Пармон // Вестник аритмологии. – 2004. – № 38. – С. 49-55.
 8. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 17. – P. 1353-1365.
 9. Schmidt G. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1390-1396.
 10. Schmidt G. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off beta-blockers / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel // PACE. – 2000. – Vol. 23. – P. 619.

Реферат

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АМЛОДИПИНА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Мергель Т.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, турбулентность сердечного ритма, амлодипин

У больных с постинфарктным кардиосклерозом наблюдается высокая вероятность возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), сердечной недостаточности, фатальных аритмий. Широкое применение метода электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ в клинической практике позволяет оценить риск осложненного течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда с помощью патологических значений турбулентности сердечного ритма (ТСР). Исследовано влияние антиангинальной терапии на показатели ТСР у больных с постинфарктным кардиосклерозом и эпизодами безболевого ишемии миокарда. Установлено, что использование комбинации амлодипина с базовой терапией (БТ) приводит к оптимизации уровня начала и наклона турбулентности сердечного ритма и снижению степени миокардиальной ишемии. Применение амлодипина в сочетании с базовой терапией приводит к уменьшению частоты возникновения патологических значений ТСР. Выявлено высокую эффективность, безопасность, обоснованность комбинированного дифференцированного антиангинального лечения с использованием амлодипина на фоне базовой терапии для обеспечения адекватного антиишемического эффекта, уменьшение частоты патологических значений ТСР и риска возникновения осложнений ИБС. Полученные результаты позволяют утверждать, что включение амлодипина в комплексной терапии постинфарктного кардиосклероза с эпизодами безболевого ишемии миокарда является патогенетически обоснованным и клинически оправданным.

Summary

Influence of combined pharmacotherapy including amlodipine on the dynamics of heart rate turbulence in patients with post-infarction cardiosclerosis

Mergel T.V.

Key words: coronary artery disease, post-infarction cardiosclerosis, heart rate turbulence, amlodipine.

Patients with post-infarction cardiosclerosis demonstrate high likelihood of occurrence of acute coronary syndrome (ACS), heart failure, fatal arrhythmias. The wide use of electrocardiography (ECG) and Holter ECG monitoring in clinical practice enables to evaluate the risk of complicated course of coronary heart disease after myocardial infarction by using pathological values of heart rate turbulence (HRT). The influence of antianginal therapy on HRT in patients with myocardial infarction, and episodes of silent myocardial ischemia has been studied. It has been established that the combination of amlodipine and standard basic therapy (BT) leads to the improved level of the beginning and the inclination of HRT and reduction of myocardial ischemia. The use of amlodipine in combination with basic therapy reduces the incidence of pathologic values of HRT. The high efficiency, safety, pathophysiological ground for combined differential antianginal treatment with amlodipine against the background of conventional therapy to ensure adequate anti-ischemic effect has been established. This therapy also causes reducing the frequency of pathological values of TCP and the risk of coronary events. These results suggest that the inclusion of amlodipine in the complex therapy of myocardial infarction with episodes of silent myocardial ischemia is effective.