

Свінціцький А.С.,
Сікорська Т.А.

**ЕЛЕКТРИЧНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ МІОКАРДУ:
ВПЛИВ МЕТАБОЛІТНОЇ ТЕРАПІЇ НА
ТРИВАЛІСТЬ ТА ДИСПЕРСІЮ ІНТЕРВАЛУ QT
У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ПОЄДНАНОЮ З ХРОНІЧНОЮ
ІШЕМІЄЮ МОЗКУ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. У роботі представлені результати обстеження 120 пацієнтів з артеріальною гіпертензією поєднаною з хронічною ішемією мозку. При артеріальній гіпертензії поєднаній з хронічною ішемією мозку процеси деполяризації в міокарді порушенні: збільшується тривалість та дисперсія інтервалу QT, внаслідок чого підвищується ризик розвитку життєво небезпечних аритмій. Використання тіотриазоліну в комплексній терапії артеріальної гіпертензії дозволяє ефективно зменшувати тривалість інтервалу QT та величину його дисперсії (dQT). Включення тіотриазоліну в комплексне лікування артеріальної гіпертензії попереджає розвиток життєво небезпечних шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічна терапія, тривалість інтервалу QT, дисперсія інтервалу QT.

За даними офіційної статистики, в Україні на теперішній час зафіксовано понад 11 млн. людей з артеріальною гіпертензією (АГ), що становить близько 30 % дорослого населення [11]. Ураження серця при АГ визначається багатьма лікарями, як гіпертензивне серце (ГС) [12]. ГС – це комплекс анатомічних, біохімічних і фізіологічних змін, які виникають в міокарді в наслідок прогресування артеріальної гіпертензії [4]. ГС характеризується насамперед гіпертрофією міокарда (ГМ) лівого шлуночка (ЛШ). Гіпертрофія міокарда ЛШ у подальшому призводить до розвитку серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, особливо при неконтрольованій артеріальній гіпертензії [10]. Гіпертрофія міокарда ЛШ має важливе прогностичне значення, тому що значно збільшує ризик серцево-судинних укладень при АГ [4,16]. Структурні, морфологічні зміни, які виникають в гіпертрофованому міокарді, супроводжуються біохімічними порушеннями. Кардіоміоцити поступово гублять здатність до синтезу ферментів та білків, які приймають участь в процесах скорочення та розслаблення м'язових волокон міокарда. Характерно також накопичення в міокарді іонів кальцію та зменшення кількості β -адренорецепторів. Таким чином, адаптивна гіпертрофія міокарда ЛШ поступово змінюється на патологічну (дезадаптивну), яка значно впли-

ває на функціональний стан міокарда. Наявність підвищеної артеріального тиску (АТ), ГМЛШ супроводжується рядом несприятливих електрофізіологічних зрушень у міокарді ЛШ [7]. Гіпертрофія ЛШ часто ускладнюється розвитком порушень серцевого ритму (ПСР), в тому числі потенціально загрозливих для життя [9], що пов'язано з електрофізіологічними аномаліями в гіпертрофованих кардіоміоцитах, електролітними порушеннями, а також супутньою ішемією. Істотним для прогнозу чинником є електрична нестабільність міокарду, що відображає уразливість міокарду до розвитку загрозливих життю шлуночкових аритмій і розвитку раптової серцевої смерті (РСС). Негомогенна хвиля деполяризації міокарду, що виникає внаслідок порушення проведення імпульсу в зонах із враженою ішемією та гіпертрофією, призводить до можливості багаторазової циркуляції хвилі QT розвитку життєво небезпечних порушень ритму серця. Інтервал QT – відображає тривалість потенціалу дії клітин міокарду (електрична систола шлуночків), включаючи, як деполяризацію, так і деполяризацію [6,8]. При порушенні роботи іонних каналів (причинами можуть стати, зокрема, гіпертрофія м'язового волокна, порушення електролітного складу, як усередині, так і поза клітиною) тривалість електричної систоли може збільшуватися,

причому в ряді випадків тривалість потенціалу дії може в різних кардіоміоцитах збільшуватися по-різному, що створює умови для виникнення аритмій за типом "повторного входу". Подовжений QT, що відображає сповільнену і асинхронну реполяризацію міокарду шлуночків, і збільшена дисперсія dQT, що відображає негомогенну шлуночкову реполяризацію, є електрофізіологічним субстратом появи тригерної активності внаслідок ранніх слідових деполяризацій і виникнення механізму гетеродії, і, як наслідок, розвитку життєнебезпечних шлуночкових аритмій та РСС [6,8,9,14,15]. Останнім часом велика увага приділяється розробці таких неінвазивних і простих маркерів аритмогенезу, як тривалість інтервалу QT, величина його дисперсії (dQT). Динаміка тривалості інтервалу та дисперсії QT, ПСР під впливом медикаментозної терапії, також є можливим способом оцінки ефекту та адекватності медикаментозної терапії у хворих з АГ [1].

Мета: дослідити вплив метаболітного препарату тіотриазоліну при сумісному застосуванні з карведилолом на функціональний стан серцево-судинної системи, зокрема, на тривалість інтервалу QT та величину його дисперсії (dQT) у хворих з артеріальною гіпертензією поєднаною із хронічною ішемією мозку.

Матеріали і методи: у дослідження були включені хворі з есенціальною артеріальною гіпертензією (гіпертонічною хворобою) поєднаною із хронічною ішемією мозку. Використовували наступні методи дослідження: клінічні, статистичні, інструментальні. Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) проводилося на 3-х канальному ЕКГ-апараті Ascard (Польща), та комп'ютерній електрокардіографічній системі "Кардіолаб" (Україна, м. Харків), з наступною візуальною та комп'ютерною оцінкою результатів. Електрокардіографію проводили за стандартною методикою [6,8]. Використовували 12 відведені ЕКГ. Особливу увагу приділяли вимірюванню коригованого інтервалу QT (QTc). Для ЧСС – корекції інтервалу QT була використана формула Bazett H., перетворена Tarag L. i Szilagy N.:

$$QTc = QT / \sqrt{R-R},$$

де QT і RR – інтервали, виміряні на ЕКГ, QTc – коригований інтервал QT. Подовженим уважався інтервал QTc, якщо величина коригованого інтервалу QT перевищувала 440 мс [1,6,8].

Обчислювали також кориговану дисперсію інтервалу QT (dQTc):

$$dQTc = QT_{cmax} - QT_{cmin} / QTc$$

Дисперсія корегованого інтервалу QT визначалася автоматично на 12-канальному електрокардіографічному комплексі "Кардіолаб" (Харків, Україна), як різниця між найбільшим (QT_{cmax}) і найменшим (QT_{cmin}) значеннями інтервалу QT, обмірюваними в 12 стандартних відведеннях ЭКГ.

Стандартні 12 відведені ЕКГ записували у спокої, в денний час, при швидкості 50 мм/с, а інтервали QT вимірювали у всіх 12 (мінімум 8) відведеннях, не менш 2-х в кожному. Одиниці вимірювання – мілісекунди. Збільшеної вважалася дисперсія інтервалу dQTc 50 мс і більше [1,6,8]. В залежності від методу лікування пацієнтів було розподілено на 2 основні групи. Перша група – карведилол + тіотриазолін (K+T) – 60 пацієнтів, друга група – карведилол (K) – 60 пацієнтів та контрольна група – 30 чоловік. В лікуванні пацієнтів використовували антигіпертензивний препарат карведилол та метаболітний препарат тіотриазолін. Спостереження за основними групами (K+T, K) проводили на початку лікування та через 6 місяців. Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики та параметричних і непараметрических критеріїв оцінки статистичної вірогідності. Кількісні дані описували за допомогою медіані, 25-ї, 75-ї персентилі (Me [LQ; HQ]). При нормальному розподілі даних та при умові рівності дисперсій для порівняння значень до лікування і після лікування, було застосовано парний критерій Стьюдента. Для порівняння двох незалежних значень при неправильному розподілі використовували критерій Манна-Уїтні, при порівнянні трьох – критерій Краскела-Уоллеса. Для порівняння двох залежних показників використовували критерій рангових знаків Уилкоксона. При застосуванні усіх статистических методів рівень значущості було взято рівним p < 0,05. Для розрахунків використовували програми MS Excel 2007 та SPSS 17.0.

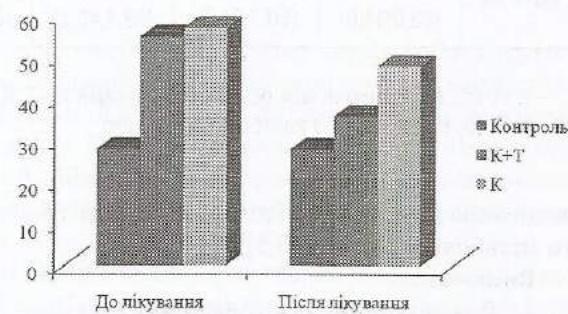
Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що в усіх досліджуваних хворих спостерігали позитивні зміни показників, але найбільш виражене їх покращення виявлено в групі хворих, які отримували мета-

болітний препарат – тіотриазолін. Показники QTc та dQTc в групах спостереження (K+T, K) до лікування статистично достовірно відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи (табл. 1). Тривалість інтервалу QTc до лікування в групі K+T дорівнювала 415,9(396,9;440,5) мс, в групі K – 421,0(398,7;444,9) мс, а в групі контролю 374,0(346,0;398,0) мс. Також тенденція зберігалаась і відносно дисперсії інтервалу QTc (dQTc). Вона була збільшеною порівняно з групою контролю: в групі K+T dQTc дорівнювала 55,3(50,7;61,7) мс, в групі K dQTc 57,0(54,2;60,3) мс, а в групі контролю dQTc 28,0(22,0;34,0) мс. Після проведеного лікування, через 6 місяців, в обох основних групах (K+T, K) спостерігалась позитивна динаміка інтервалу QTc, та його дисперсії, але найбільш вираженою, та статистично достовірною вона була в групі метаболітної терапії – K+T. Тривалість інтервалу QTc в першій групі пацієнтів (K+T) зменшилась на 6,5%, та дорівнювала 389,2(369,4;402,6) мс, а в другій групі хворих (K) лише на 3,4% – 407,0(398,8;412,3) мс, $p < 0,001$. Зменшення дисперсії інтервалу QTc – dQTc також найбільш було виражено в групі K+T ($p < 0,001$), де dQTc зменшилось на 33,3%. В групі K dQTc стала меншою на 15,8% (табл. 1, діаграма 1,2).

Обговорення та висновки. Анатомічні, біохімічні і фізіологічні зміни, які виникають в міокарді внаслідок прогресування артеріальної гіпертензії призводять до розвитку несприятливих електрофізіологічних зрушень у міокарді лівого шлуночка. Клітинний ацидоз, локальне запалення й пероксидация, порушення іонної рівноваги, зменшення синтезу АТФ лежать в основі розвитку електрофізіологічної і функціональної дисфункциї міокарда. Негомогенна хвиля деполяризації міокарду, що виникає внаслідок порушення проведення імпульсу в зонах із вираженою ішемією та гіпертрофією, призводить до можливості багатократної циркуляції хвилі й розвитку життєвонебезпечних порушень ритму серця. В лікуванні артеріальної гіпертензії традиційно застосовують препарати, які переважно впливають на гемодинамічні показники – артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень. Вони є ефективними, коли йдеться про корекцію артеріальної гіпертензії, але фактично вони не захищають клітини міокарда від пошкодження під впливом високого ар-



Діаграма 1. Значення QTc у пацієнтів з ГХ поєднаною з ХІМ після лікування в порівнянні з показниками контрольної групи



Діаграма 2. Значення dQTc у пацієнтів з ГХ поєднаною з ХІМ після лікування в порівнянні з показниками контрольної групи

теріального тиску. Клінічні прояви захворювання – різноманітні порушення ритму, як шлуночкові, так і суправентрикулярні – в цьому випадку являють собою верхівку айсбергу, в основі якого лежать зміни метаболізму міокарда. У зв'язку із цим препарати, дія яких спрямовано на стабілізацію метаболізму міокарда, повинні бути обов'язковим компонентом терапії артеріальної гіпертензії. Завдяки унікальній структурі молекули, тіотриазолін має властивості як прямого, так і непрямого кардіопротектора [2,3,5]. Він діє безпосередньо як метаболічний препарат, нормалізуючи енергетичні процеси в кардіоміоциті і опосередковано: справляє антиагрегантний та метаболічний ефекти, знижуючи тим самим навантаження на міокард. В основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окислювальної продукції енергії на трикарбоновій ділянці та впливу на

ТАБЛИЦЯ 1

ЗНАЧЕННЯ QTc, dQTc У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПОЄДНАНОЮ З ХІМ ТА КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Показник	Контроль n=30	K+T, n=60			K, n=60			p (K+T, T) після лікування
		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	
QTc мс	374,0 (346,0;398,0)	415,9* (396,9;440,5)	389,2 (369,4;402,6)	-6,5% p<0,001*	421,0* (398,7;444,9)	407,0* (398,8;412,3)	-3,4 p<0,001*	p<0,001*
dQTc мс	28,0 (22,0;34,0)	55,3* (50,7;61,7)	36,9* (33,4;40,1)	-33,3 p<0,001*	57,0* (54,2;60,3)	48,0* (45,8;51,9)	-15,8 p<0,001*	p<0,001*

^ – p <0,05, в порівнянні між основними групами (K+T, K) до лікування

* – p<0,05, в порівнянні з контрольною групою

активацію дикарбонової ділянки), стабілізува-
ти метаболізм клітини [3,5].

Висновки:

1. Використання тіотриазоліну в комплексній терапії артеріальної гіпертензії дозволяє ефективно зменшувати тривалість інтервалу QT та величину його дисперсії (dQT).
2. Включення тіотриазоліну в комплексне лікування артеріальної гіпертензії переджає розвиток життєво небезпечних шлуночкових аритмій та РСС.

3. Препарат добре переноситься і не виявляє побічних ефектів, тому він може застосовуватись в комплексній терапії у хворих із гіпертонічною хворобою поєднаною з хронічною ішемією мозку.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ И ДИСПЕРСИЮ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

A.C Свиницкий., T.A. Сикорская

Резюме. В работе представлены результаты обследования 120 пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической ишемией мозга. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической ишемией мозга процессы деполяризации в миокарде нарушены: увеличивается длительность и дисперсия интервала QT, в результате чего повышается риск развития жизненно опасных аритмий. Использование тиотриазолина в комплексной терапии артериальной гипертензии позволяет эффективно уменьшать длительность интервала QT и величину его дисперсии. Включение тиотриазолина в комплексное лечение артериальной гипертензии эффективно предупреждает развитие желудочковых аритмий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболическая терапия, продолжительность интервала QT, дисперсия интервала QT.

EFFECT OF METABOLIC THERAPY ON THE DURATION AND QT INTERVAL DISPERSION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

A.Svintsitskyy, T.Sikorska

Summary. The article presents the results of a survey of 120 patients with arterial hypertension and chronic ischemia of the brain. Hypertension in combination with chronic cerebral ischemia in the myocardium repolarization violated: increases the duration and interval dispersion QT, resulting in increased risk of developing life-threatening arrhythmias. Thiotriazoline use in the treatment of hypertension can effectively reduce the duration of the QT interval and the magnitude of its variance. Inclusion Thiotriazoline in the complex treatment of hypertension effectively prevents the development of ventricular arrhythmias.

Key words: hypertension, metabolic therapy, duration of interval QT, QT dispersion.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асоціація кардіологів України: Робоча група з порушенням ритму серця Робоча група з невідкладної кардіології. Порушення реполяризації шлуночків серця: механізми, методи виявлення і клінічне (узгоджені рекомендації) м. Київ, 2005 р. Автори-укладачі: професор О.С. Сичов, професор О.М. Пархоменко, к.м.н. О.А. Єпанчінцева, к.м.н. О.В. Шумаков.
2. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Метод. рекомендации. - ЗГМУ, 2006. - 13 с.
3. Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Клиническое применение Тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Главы из монографии "Тиотриазолин. Тиоцетам. Тиодарон" // Новости медицины и фармации. - 2007. - № 14-16 (интернет-версия)
4. Жарінов О.Й. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: актуальні питання// Ліки України, № 5 (121), червень 2008, с 30-31.
5. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. - Запорожье, 2005. - 160 с
6. Мурашко В.В., Струтийский А.В. Электрокардиография: Учеб. пособие. 5-е изд.- М.: "МЕДпресс-информ", 2001. - 312 с.
7. Окороков. А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов. : - М.: Мед. лит., 2004.
8. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. - М.: МИА, 2001. - 527 с.
9. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология. - 2001. - № 4. - С. 83-86.
10. Свищенко Е.П. Проблема гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. мед. часопис. - 2001. - № 1 (21). - С. 6-8
11. Свищенко Е.П., Багрій А.Є., Коваленко В.М. та ін. (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів) / Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. (4-те вид., випр. і доп.). Інститут кардіології АМН України, Київ, 86 с
12. Сіренко Ю.М., Граніч В.Н., Радченко А.Д. та ін. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування: Метод. рекомендації. - К., 2003. - С. 19-23.
13. Руководство по кардиологии/под ред. В.Н. Коваленко. - К.: МОРИОН, 2008. - 1424 с.
14. Altunkeser B.B., Ozdemir K., Icli A. et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on Q-T and corrected Q-T dispersion during resting and peak exercise electrocardiography in post-menopausal women // Japan. Heart J. - 2002. - Vol. 43. - P. 1-7.
15. Batchvarov V., Malik M. Measurement and interpretation of Q-T dispersion // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2002. - Vol. 42. - P. 325-344
16. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. (2004) Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA, 292 (19): 2350-2356.