

ЦИРКАДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ

Усачева Елена Владимировна

*канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Омская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Омск
E-mail: ElenaV.Usacheva@yandex.ru*

Бунова Светлана Сергеевна

*д-р мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Омская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Омск
E-mail: ssbunova@mail.ru*

Замахина Ольга Владимировна

*ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Омск
E-mail: ozamakhina@yandex.ru*

Нелидова Анастасия Владимировна

*канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Омская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Омск
E-mail: avnelidova@mail.ru*

CIRCADIAN PROFILE IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION UNDER HOLTER ECG-MONITORING

Usacheva Elena

*PhD, Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical Academy,
Russia, Omsk*

Bunova Svetlana

*DM, Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical Academy,
Russia, Omsk*

Zamakhina Olga

*assistant of the Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical
Academy, Russia, Omsk*

Nelidova Anastasia

*PhD, Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical Academy,
Russia, Omsk*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Омской области в рамках научного проекта № 15-16-55006 (название проекта: Предотвращение социальных потерь трудоспособного населения Омской области путем профилактики инфаркта миокарда).

АННОТАЦИЯ

С целью определения информативности циркадного индекса (ЦИ) в оценке эффективности БАБ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) обследовано 74 пациента, перенесших ИМ. По данным СМ ЭКГ проанализированы ЦИ и циркадный профиль (ЦП). ЦИ в среднем составил 1,16 (1,1; 1,26), нормальный ЦП зарегистрирован у 36,5 %, ригидный — у 58,1 %, усиленный — у 5,4 % пациентов. Показано, что у пациентов, перенесших ИМ, имеется выраженная дисрегуляция обоих звеньев ВНС; формирование ригидного ЦП указывает как на тяжесть коронарного атеросклероза, так и на наличие в составе комплексной терапии БАБ.

ABSTRACT

To determine the information content of the circadian index (CI) in the evaluation of the effectiveness of beta-blockers (BB) in patients with myocardial infarction (MI) the study involved 74 patients with MI. Analyzed CI and circadian profile (CP). CI in patients after MI averaged 1,16 (1,1;1,26). Normal CP registered at 36,5 %, rigid — at 58,1 %, increased — from 5,4 %. The patients with MI have a pronounced dysregulation of both parts of the autonomic nervous system. Formation of rigid CP indicates both the severity of coronary atherosclerosis and the presence in the complex therapy of BB.

Ключевые слова: циркадный индекс; циркадный профиль; инфаркт миокарда; бета-адреноблокаторы.

Keywords: circadian index circadian profile; myocardial infarction; beta-blockers.

В последние годы возрос интерес к изучению variability ритма сердца (BPC) как показателя, отражающего автономную регуляцию сердца и определяющего риск внезапной сердечной смерти [2, с. 6; 5, с. 1]. BCP на современном уровне развития медицины вызывает большой интерес в плане возможности оценки тяжести заболевания, оценки эффективности проводимого лечения [2, с. 5]. Снижение BPC является высокоинформативным независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, в том числе у больных инфарктом миокарда (ИМ) [2, с. 5—6; 8, г. 8].

В исследованиях Макарова Л.М. и соавт. [6, с. 1] и Годунко Е.С. и соавт. [2, с. 6] определена информативность оценки BCP по значению циркадного индекса (ЦИ). ЦИ относится к области методов временного анализа BPC и рассчитывается как отношение дневного среднего кардиоинтервала (средняя ЧСС днем) к ночному (средняя ЧСС ночью) [10, с. 10]. Простота расчета и клиническая информативность способствовали широкому использованию ЦИ в клинических и научных исследованиях для оценки результатов холтеровского мониторирования (СМ ЭКГ). Вместе с тем, интерпретация изменений данного показателя не всегда четко определена исследователями [6, с. 1].

Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний содержат указание на необходимость назначения всем больным, перенесшим ИМ, БАБ [5, с. 33; 9, с. 30]. В мета-анализе Freemantle et al. показано, что длительное применение БАБ после ИМ, способствует предупреждению 1,2 смертей и 0,9 повторных ИМ на каждые 100 пролеченных больных [9, с. 32]. БАБ способствуют урежению ЧСС, обладают антиаритмическим действием, снижают электрическую нестабильность миокарда, обеспечивают улучшение основных параметров variability ритма сердца [3, с. 895, с. 897; 5, с. 36]. Такое благоприятное влияние реализуется через ослабление нейрогуморальной стимуляции сердца и не ухудшает сократимости миокарда, а у больных хронической сердечной недостаточностью даже способствует улучшению гемодинамики [5, с. 36; 12, с. 33].

Одним из объективных способов оценки эффективности БАБ является анализ достижение целевой ЧСС по данным СМ ЭКГ, который может проводится по вычислению среднесуточной ЧСС, по нахождению разницы между дневной и ночной ЧСС, по вычислению соотношения между дневной и ночной ЧСС [10, с. 10]. Из перечисленных параметров СМ ЭКГ наиболее стабильным является ЦИ, в то время как параметр «разница между ночной и дневной ЧСС» напрямую зависит от исходных значений ЧСС [10, с. 10].

Цель исследования: определить информативность циркадного индекса в оценке эффективности БАБ у пациентов, перенесших ИМ, по данным СМ ЭКГ.

Материалы и методы: СМ ЭКГ проведено 74 пациентам, перенесшим ИМ более 6 месяцев назад, из них 61 (82,4 %) мужчин и 13 (17,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 55,0 (51,0;59,0) лет. Среди обследованных 14 (18,9 %) пациентов после ИМ перенесли аортокоронарное шунтирование, 24 (32,4 %) — стентирование коронарных артерий.

Пациенты обследованы сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России на базе БУЗ ОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова» г. Омска. Протокол исследования был утвержден локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. БАБ бисопролол получали 67 (90,5 %) пациентов, показанием к назначению которого являлось наличие у пациентов, перенесших ИМ, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

СМ ЭКГ проводилось в течение 18—24 часов, включая период ночного сна. Анализировались параметры ВСР и, в частности, ЦИ. По величине ЦИ определялся циркадный профиль (ЦП) [6, с. 1, 10, с. 10]. Пациенты, имеющие ЦИ менее 1,2, отнесены в группу — ригидный ЦП, от 1,24 до 1,44 — нормальный ЦП, более 1,5 — усиленный ЦП [10, с. 10]. Коронарография проведена у 45 (60,8 %) обследованных пациентов.

Критериями исключения из исследования явились сосудистое событие давностью менее 6 месяцев, сахарный диабет, хроническая дыхательная недостаточность 2—3 степени, острые соматические и инфекционные заболевания, декомпенсация хронических заболеваний печени и почек, сложные нарушения сердечного ритма.

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и редактора электронных таблиц Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me (25;75)). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n (%)). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Mann-Whitney U-test, для номинальных данных - Fisher test. С целью изучения связи между количественными данными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [11, с. 12—270].

Результаты: При анализе результатов СМ ЭКГ установлено, что у 100 % обследованных пациентов, перенесших ИМ, в течение суток регистрировался синусовый ритм. Распределение пациентов, перенесших ИМ, по ЦИ было отличным от нормального (SW-W = 0,7; $p < 0,0001$, рис. 1).

ЦИ у обследованных пациентов в среднем составил 1,16 (1,1; 1,26), что было существенно ниже референтных значений (1,24-1,44) [6, с. 1; 10, с. 10].

Нормальный ЦП отражает стабильность вегетативной организации суточного ритма сердца и регистрируется только у 27 пациентов (36,5 %), перенесших ИМ и принимающих БАБ (рис. 1). Большинство обследованных пациентов, перенесших ИМ и принимающих БАБ, а именно 43 (58,1 %) имели ригидный ЦП, 4 (5,4 %) пациента — усиленный ЦП.

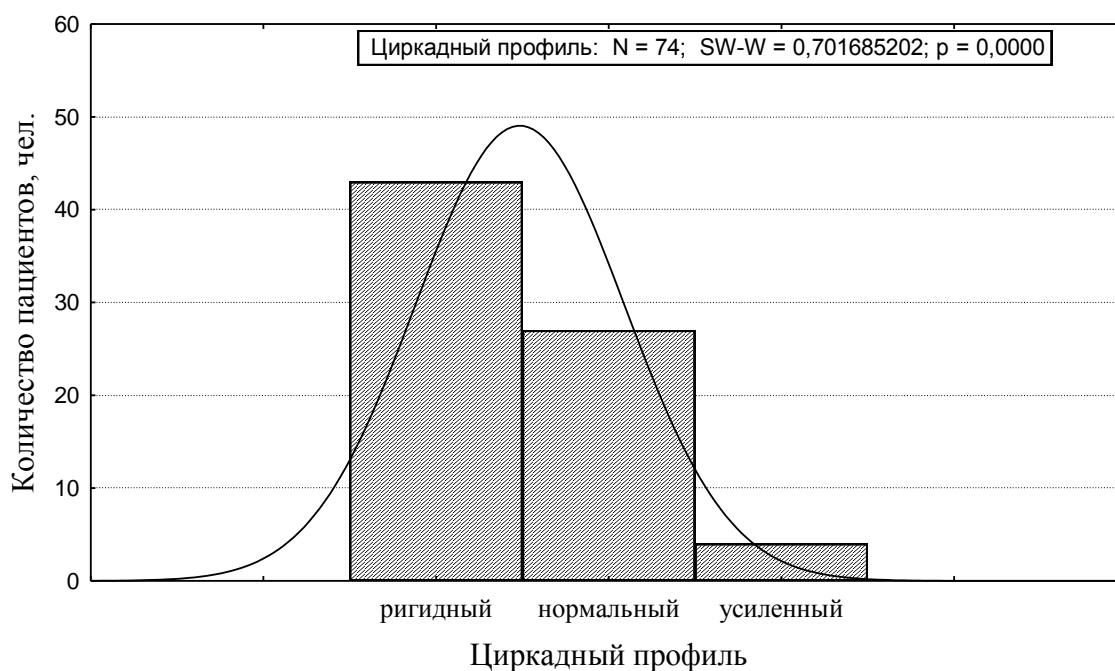


Рисунок 1. Распределение пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от циркадного профиля

Ригидный ЦП ($ЦИ < 1,2$) свидетельствует о вегетативной денервации сердца, о снижении вагосимпатической регуляции и является характерным для больных сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и при длительном приеме БАБ [10, с. 10]. В формирование ригидности циркадного ритма вносит вклад поражение как парасимпатического, так и симпатического звена нервной регуляции ритма сердца [6, с. 1]. Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Противоположный ригидности циркадного ритма феномен — **усиление ЦП** — формируется за счет выраженной брадикардии в ночное время. Это характерно для состояний, при которых развивается блокада афферентной парасимпатической импульсации, но сохраняется высокая чувствительность к эфферентной симпатической стимуляции. Усиленный ЦП характерен для больных с исходным высоким уровнем ваготонии и сопряжено с риском развития пароксизмальных нарушений сердечного ритма. Все пациенты, имевшие усиленный ЦП, принимали БАБ.

Частота эпизодов ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма у пациентов, перенесших ИМ и принимающих бисопролол, в зависимости от ЦП по данным СМ ЭКГ представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Частота нарушений сердечного ритма у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от циркадного профиля

Данные СМ ЭКГ		Циркадный профиль		Уровень значимости и различий*
		ригидный	нормальный	
Максимальная ЧСС, уд/мин, Me (25;75)		112 (101;124)	132 (110;145)	0,01
Количество пациентов, имеющих, n (%)	ишемию миокарда	6 (14,0)	9 (33,3)	0,03
	суправентрикулярные экстрасистолы	39 (90,7)	22 (81,5)	0,17
	пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	8 (18,6)	10 (37,0)	0,04
	желудочковые экстрасистолы	38 (66,4)	24 (88,9)	0,45
	пароксизмы желудочковой тахикардии	1 (2,3)	-	0,48

Примечание: СМ ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений. Для определения уровня значимости различий между группами с непрерывными переменными использовался Mann-Whitney U-test, для номинальных данных — Fisher test.

В силу малой численности группы пациентов, имеющих усиленный ЦП (5,4 %), из анализа они были исключены.

Как видно из табл. 1, между пациентами с ригидным и нормальным ЦП выявлены статистически значимые различия по максимальной ЧСС, наличию эпизодов ишемии миокарда и пароксизмов суправентрикулярной тахикардии. Так, у пациентов с ригидным ЦП по данным СМ ЭКГ максимальный уровень ЧСС был ниже, чем у пациентов с нормальным ЦП, у них чаще выявлялись эпизоды ишемии миокарда и пароксизмы суправентрикулярной тахикардии. Статистически не значимо, но чаще выявлялись и желудочковые экстрасистолы, что указывает на не достаточную эффективность используемых с антиаритмической и антиишемической целью БАБ.

Обсуждение. Вегетативная нервная система оказывает основное модулирующее действие на сердечный ритм, при этом в норме регуляция ритма сердца находится под доминирующим влиянием парасимпатического отдела

ВНС [8, г. 5]. Дисбаланс звеньев ВНС с повышением активности симпатической активности характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы, приводит к развитию тахикардии, сердечных аритмий, ишемии миокарда, гипертонических кризов [13, с. 187].

Не существует одного конкретного количественного показателя ВРС, достоверно характеризующего вегетативный гомеостаз. Уменьшение тонуса парасимпатического отдела может сопровождаться соответствующим понижением тонуса симпатического отдела нервной системы [8, г. 5]. Одним из показателей ВРС, определяемого по данным СМ ЭКГ является ЦИ, который отражает стабильность вегетативной организации суточного ритма сердца [2, с. 6].

По данным нашего исследования относительно низкий ЦИ у обследованных пациентов (1,16 (1,1; 1,26)), тесно связанный со степенью коронарного атеросклероза ($r=0,35$, $p<0,05$), отражает истощение адаптивных резервов ритма сердца [6, с. 1; 7, с. 28] у большинства пациентов, перенесших ИМ. Данное утверждение в большей мере касается той части пациентов, которые имеют ригидный ЦП. По данным литературы истощение адаптивных резервов ритма сердца ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [2, с. 5—6; 6, с. 1; 8, г. 8]. При этом, опираясь на максимальную ЧСС в обеих группах пациентов, следует указать на более низкие ее показатели и меньшее количество пациентов с эпизодами ишемии миокарда в группе пациентов с ригидным ЦП. Кроме того, в нашем исследовании установлена статистически значимая связь между ЦИ и приемом БАБ ($r=-0,27$, $p<0,05$), то есть у пациентов, не принимающих БАБ ЦИ был выше. Складывается впечатление о том, что эффективность БАБ с достижением целевой ЧСС, оптимальным антиишемическим и антиаритмическим эффектом отражает именно снижение ЦИ, то есть наличие «ригидного ЦП». Данное мнение согласуется с результатами исследования Hintze U. и соавт., которые показали, что при применении БАБ метопролола у больных старше 70 лет, перенесших первый ИМ, отмечается усиление ригидности суточного ритма (ЦИ 1,16 в исходе

и 1,13 через 6 месяцев на фоне постоянного приема метопролола), при противоположной динамике ЦИ в группе плацебо-контроля (1,13 в исходе и 1,2 через 6 месяцев) [6, с. 1].

Среди пациентов, перенесших ИМ, 5,4% пациентов имели усиленный ЦП, при этом все они получали БАБ. Усиление ЦП ритма сердца (увеличение ЦИ выше 1,5) связано с сохранением повышенной чувствительности сердечного ритма к симпатической стимуляции [6, с. 1] на фоне приема БАБ, что следует расценивать, как неэффективность данного препарата и требует проведения дополнительных исследований, поскольку в основе низкой эффективности могут лежать не только недостаточная доза препарата, но и генетические причины [1, с. 8].

Еще одним из результатов нашего исследования стала статистически значимая связь между ЦИ и выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии. По данным нашего исследования чем ниже ЦИ, тем выше степень коронарного стеноза ($r=0,35$, $p<0,05$). Наши данные соотносятся в результатами исследований Molnar J. и соавт., представленные в работе Макарова Л.М. [6, с. 1], которые показали нарастание ригидности суточного ритма сердца по мере усиления тяжести заболевания: ЦИ 1,31, 1,24 и 1,1 в контрольной группе здоровых, у выживших и внезапно умерших больных с патологией сердечно-сосудистой системы, соответственно.

Заключение. Таким образом, изучение ЦИ (ЦП) по данным СМ ЭКГ у пациентов, перенесших ИМ, свидетельствуют о выраженной дизрегуляции обоих звеньев вегетативной нервной системы. Формирование ригидного ЦП указывает как на тяжесть коронарного атеросклероза, так и на наличие в составе комплексной терапии БАБ. Возможно, что для повышения ЦИ (нормализации ЦП) БАБ необходимо принимать так, чтобы пик действия препарата приходился на время максимальной ваготонии. В таком случае следует ожидать повышение ЦИ и нормализацию ЦП. Полученные данные указывают на необходимость более глубокого изучения ВСР, в том числе с помощью менее затратных методов (5—6 минутная регистрация ЭКГ, например, с использованием аппаратно-

программного комплекса «ВНС-микро» «НейроСофт») для определения путей нормализации ВСР, в том числе для подбора оптимальной дозы и времени приема БАБ. А для пациентов, перенесших ИМ, которые получают БАБ и при этом имеют усиленный ЦП проводить генетическое исследование полиморфизма генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику БАБ.

Список литературы:

1. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Влияние полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6 на эффективность и безопасность β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — Т. 127. — № 4. — С. 5—10.
2. Годунко Е.С., Чесникова А.И., Хрипун А.В. Анализ результатов суточного ЭКГ-мониторирования через год после перенесенного инфаркта миокарда у больных с разными способами реваскуляризации в остром периоде // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 4. / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2014/4/449.pdf> (дата обращения: 19.02.2015).
3. Кириченко А.А. Применение β 1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 12. — С. 894—899.
4. Киселева И.В., Агапов А.А., Акчурин Р.С., Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Чиковани С.И. Вариабельность ритма сердца у больных ИБС до и после коронарного шунтирования // Вестник аритмологии. — 2003. — № 32. — С. 41—43.
5. Лупанов В.П. Кардиоселективный в-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // «Consilium medicum». — Том 12. — № 5. — С. 32—38. / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://medi.ru/doc/215506.htm> (дата обращения: 19.02.2015).

6. Макаров Л.М. Клиническое значение изменений циркадного ритма сердца при холтеровском мониторинге / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.med2000.ru/perevod/article255.htm> (дата обращения: 19.02.2015).
7. Макаров Л.М. Роль холтеровского мониторинга в обследовании больных без ишемической болезни сердца // Вестник аритмологии. — 2002. — № 26. — С. 26—30.
8. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2002. изд. второе, перераб. и доп. — 290 с. / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.neurosoft.ru/rus/product/book/hrv-2/chapter8.aspx> (дата обращения: 19.02.2015).
9. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2011. / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. (дата обращения: 19.02.2015).
10. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 2 (106). — С. 6—71.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание). Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
12. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Бисопролол: области применения в современной кардиологии // Эффективная фармакотерапия: кардиология и ангиология. — 2012. — № 1. — С. 32—36.
13. Lucini D., Norbiato G., Clerici M., Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans // Hypertension. — 2002. — Jan; 39(1). — P. 184—188.