

кального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, докт. мед. наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: olb61@mail.ru.

Гордеева Людмила Александровна, канд. биол. наук, заведующая лабораторией иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Институт экологии человека” Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 650029, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.

E-mail: gorsib@rambler.ru.

Усольцева Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: usen84@yandex.ru.

УДК 616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ ИНОТРОПНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.И. Тарасов¹, Л.Ю. Чеснокова², Н.Б. Лебедева³, Л.К. Исаков¹, М.Н. Синькова¹

¹ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России

²МБУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер”

³ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, Кемерово

E-mail: tarassov53@mail.ru

THE EFFECTS OF INOTROPIC MYOCARDIAL SUPPORT ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY HEART FAILURE

N.I. Tarasov¹, L.Yu. Chesnokova², N.B. Lebeldeva³, L.K. Isakov¹, M.N. Sinkova¹

¹Kemerovo State Medical Academy

²Municipal Budgetary Institution “Kemerovo Cardiology Dispensary”

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Цель исследования: изучить влияние инотропной миокардиальной поддержки левосименданом на спектральные и временные показатели variability сердечного ритма (BPC) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным сердечной недостаточностью (CH). Материал и методы. 153 пациента с Q-позитивным ИМ, осложненным CH Killip II–III, в возрасте от 34 до 84 лет – средний возраст 60 (54; 69) лет, составили две сопоставимые группы: пациенты 1-й группы (n=104) в дополнение к стандартной терапии получали левосимендан, пациенты 2-й группы (n=49) левосимендан не получали. Суточное мониторирование ЭКГ с оценкой BPC проводилось дважды: на 1–2-е сутки (до введения левосимендана в 1-й группе) и 5–6-е сутки ИМ. Результаты. Пациенты обеих групп не различались по частоте регистрации и видам аритмий в подостром периоде ИМ. Исходные параметры BPC были сопоставимы в обеих группах. Отмечалось значительное снижение ряда временных (SDNN, r-MSSD, pNN50) и спектральных (TP, LF, HF) параметров на 1–2-е сутки ИМ в обеих группах. В подостром периоде ИМ BPC повышалась в обеих группах, однако на фоне введения левосимендана более существенно улучшились временные показатели (SDNN, r-MSSD, pNN50), увеличилась не только спектральная мощность низкочастотного спектра (LF), отражающего симпатический тонус, но и мощность высокочастотного спектра (HF), характеризующего парасимпатическое влияние на сердечный ритм, что косвенно может свидетельствовать о нивелировании вегетативного дисбаланса. Количество пациентов с показателем SDNN ниже 50 мс, являющимся значимым предиктором неблагоприятного прогноза, в 1-й группе уменьшилось в два раза, во 2-й группе – не изменилось. Заключение. Устранение вегетативного дисбаланса и гиперсимпатикотонии может являться одним из механизмов реализации поло-

жительного клинического и, возможно, прогностического влияния левосимендана у пациентов с ИМ, осложненным СН.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, левосимендан, вариабельность ритма сердца.

Aim. The aim of the study was to elucidate the effects of inotropic myocardial support with Levosimendan on spectral and temporal parameters of heart rate variability (HRV) in patients with myocardial infarction (MI) complicated by heart failure (HF). **Material and methods.** A total of 153 patients with Q wave-positive MI complicated by heart failure (Killip II–III) aged from 34 to 84 years (mean age of 60 (54; 69) years) were assigned to two comparable groups: Group 1 (n=104) received Levosimendan in addition to standard therapy; Group 2 (n=49) did not receive Levosimendan. Twenty four-hour Holter monitoring with HRV evaluation was performed twice: at day 1 or 2 (before administration of Levosimendan in Group 1) and at day 5 or 6 after MI. **Results.** Patients of both groups did not differ in the frequency of registration and in the forms of arrhythmias in subacute period of MI. The initial parameters of HRV were comparable in both groups. Significant rank reduction for some temporal (SDNN, r-MSSD, pNN50) and spectral (TP, LF, HF) parameters was observed on day 1 and day 2 of MI in both groups. In subacute period of MI, HRV increased in both groups. However, in the presence of Levosimendan, an improvement in the temporal indexes (SDNN, r-MSSD, and pNN50) was more significant; the power of low frequency (LF) spectrum characterizing sympathetic tone increased; the power of high frequency (HF) spectrum characterizing the effects of parasympathetic tone on heart rate also increased. These data indirectly suggested an abolition of an imbalance in the autonomic nervous system. The number of patients with SDNN index lower than 50 ms, a significant predictor of poor prognosis, decreased by two times in Group 1 and did not change in Group 2. **Conclusion.** Abolition of autonomic nervous system imbalance and correction of hypersympathicotonia can represent the mechanisms of favorable clinical and, possibly, prognostic effects of Levosimendan in patients with MI complicated by heart failure.

Key words: myocardial infarction, heart failure, Levosimendan, heart rate variability.

Введение

Определение прогноза у больных ИМ является одной из важных клинических задач, поскольку определяет дальнейшие подходы к медикаментозной терапии, диспансерному наблюдению и вторичной профилактике. У пациентов с ИМ, особенно осложненным СН со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), одной из основных причин неблагоприятного исхода является развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР) [1].

Низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при ИМ является важнейшим независимым предиктором развития аритмических событий и смерти [2]. Вместе с тем в многочисленных исследованиях было показано, что наряду с другими предикторами ЖНР и внезапной смерти анализ ВРС также позволяет оценить риск неблагоприятного исхода пациентов с ИМ и СН [2, 3, 4], а одним из механизмов положительного прогностического влияния ряда медикаментозных препаратов может являться повышение ВРС [5].

ВРС представляет собой изменчивость продолжительности интервалов R-R на электрокардиограмме (ЭКГ) и отражает состояние вегетативной нервной системы (ВНС). Так, снижение ВРС, в частности показателя SDNN, связано с преобладанием симпатических влияний на миокард, гиперсимпатикотонией и вегетативным дисбалансом. Помимо временных показателей ВРС широко используются частотные (спектральные) методы анализа, позволяющие оценить волновую структуру ритма сердечной деятельности и оценить состояние отделов вегетативной нервной системы [6]. Известно, что повышенная симпатическая активность предрасполагает к развитию ЖНР сер-

дца, тогда как увеличение парасимпатического тонуса обладает протекторным действием [7].

Цель исследования: изучить влияние инотропной миокардиальной поддержки левосименданом на спектральные и временные показатели ВРС у пациентов с ИМ, осложненным СН.

Материал и методы

В исследование было включено 153 пациента с Q-положительным ИМ, осложненным СН Killip II–III, в возрасте от 34 до 84 лет – средний возраст составил 60 (54; 69) лет, из них 122 (79,7%) мужчины, 31 (20,3%) женщина. Диагноз ИМ устанавливался на основании динамики тропонина Т, характерной клиники заболевания, данных ЭКГ. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом.

Не включались пациенты с сопутствующими заболе-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп

Показатели	1-я группа, n=104 (%)	2-я группа, n=49 (%)	p
Возраст, годы, Me (25;75)	61(54,5–69)	57(52–69)	0,7
Мужской пол	85 (81,7)	37 (75,5)	0,3718
Артериальная гипертония (anamnez)	90 (86,5)	40 (81,6)	0,4282
Сахарный диабет (anamnez)	27 (26)	11 (22,4)	0,6389
Стенокардия (anamnez)	80 (76,9)	31 (63,3)	0,0774
Инфаркт миокарда первичный	59 (56,7)	34 (69,4)	0,152
Передний	65 (62,5)	25(51)	0,178
Нижний	39 (37,5)	24 (49)	0,2420
Рецидив инфаркта миокарда	14 (13,5)	18 (24,5)	0,09
ФВ ЛЖ, Me (25;75)	39,5 (31,5–45)	39 (32–42)	0,98
ЧКВ*	32 (65,3%)	69 (51,9%)	0,105
ТЛТ**	8 (16,3%)	19 (14,3%)	0,749

Примечание: * – чрескожное коронарное вмешательство, ** – тромболитическая терапия.

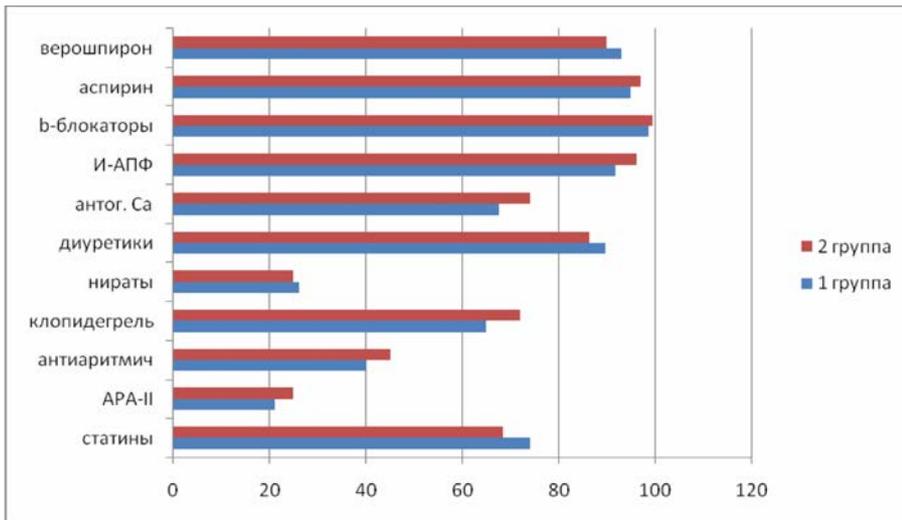


Рис. 1. Медикаментозная терапия в 1 и 2-й группах

ваниями, отрицательно влияющими на прогноз. По мере поступления пациенты рандомизировались из расчета 2:1 на две группы: 1-я группа (n=104) в дополнение к стандартной терапии получала левосимендан, 2-я группа (n=49) левосимендан не получала (табл. 1).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска, локализации ИМ, частоте рецидивирующего течения и величине ФВ ЛЖ. Сопутствующая терапия также была сопоставимой в обеих группах (рис. 1).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой ВРС на аппарате “Oxford” Medilog 4500-3 (США) проводилось дважды: на 1-2-е сутки (до введения левосимендана в 1-й группе) и 5-6-е сутки ИМ. ВРС изучали на основе статистического анализа полученной при холтеровском мониторировании 24-часовой записи ЭКГ с расчетом следующих показателей:

- 1) временных – средняя частота сокращений сердца в 1 мин, стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN), среднее стандартное отклонение RR всех 5-минутных фрагментов записи (SDANN), среднеквадратическое отклонение средней суммы квадратов различий между продолжительностью соседних интервалов RR (r-MSSD), процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50);
- 2) спектральных, полученных с помощью быстрого преобразования Фурье, – суммарная мощность спектра ВРС-TP, мощность спектра ВРС в диапазоне высоких частот 90,15–0,40 Гц – HF, мощность спектра ВРС в диапазоне низких частот (0,14–0,15 Гц) – LF, мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,0033–0,04 Гц) – VLF.

Значимым снижением ВРС считали значение SDNN менее 50 мс. Баланс вегетативных влияний оценивали по соотношению низких и высоких частот спектра (LF/HF).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ “STATISTICA 6.0” (StatSoft Inc., США). Проверка гипотезы о нормальности

распределения значений количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая отсутствие нормальности распределения, применялись методы непараметрической статистики, для описания количественных признаков применялись (Me) и межквартильный размах (Q25–Q75). Различие количественных параметров в независимых группах оценивали по критерию Манна–Уитни, динамику числовых параметров во времени – по критерию Вилкоксона. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона – χ^2 .

Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости *p* принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп не различались по частоте регистрации и видам аритмий в подостром периоде ИМ (табл. 2), что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного проаритмогенного влияния левосимендана, что было продемонстрировано ранее в рандомизированных клинических исследованиях, в частности в исследовании RUSLAN [8].

Наиболее частым видом аритмий у пациентов обеих групп явилась желудочковая экстрасистолия.

Исходные параметры ВРС были сопоставимы в обеих группах. Следует отметить, что практически все пациенты в группах принимали бета-адреноблокаторы, как известно, повышающие ВРС за счет выравнивания симпатико-вагального баланса и нормализации вегетативной регуляции сердечного ритма [9]. Отмечалось значительное снижение ряда временных (SDNN, r-MSSD, pNN50) и спектральных (TP, LF, HF) параметров (табл. 3).

Таблица 2

Частота выявления нарушений ритма на 5–6-е сутки инфаркта миокарда

Вид аритмии	1-я группа, n=104 (%)	2-я группа, n=49 (%)	p
Аритмии, за исключением НЖЭС*	75 (72,1)	41 (83,6)	0,830
ЖЭС** (I-II гр Lown)	22 (21,2)	12 (24,5)	0,6433
ЖЭС (III-IV гр Lown)	36 (34,6)	15 (30,6)	0,7381
Суправентрикулярная тахикардия	4 (3,8)	2 (4,1)	0,6266
Фибрилляция желудочков	5 (4,8)	3 (6,1)	0,5014
Фибрилляция предсердий	6 (5,8)	4 (8,2)	0,4039

Примечание: * – наджелудочковая экстрасистолия, ** – желудочковая экстрасистолия.

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма, Me (25;75)

Показатели	1-я группа, n=104		2-я группа, n=49		p ₁₋₃	p ₂₋₄
	1 1-2-е сутки	2 5-6-е сутки	3 1-2-е сутки	4 5-6-е сутки		
RRcp, msec	820 (790;867,5)	929,5 (880;973) p ₁₋₂ =0,0001	810 (769;849)	834 (802;893) p ₃₋₄ =0,1	0,08	0,00001
SDNN, msec	27,3 (22,9;32,9)	46,1 (42,9;50,2) p ₁₋₂ =0,001	26,7 (21;31,5)	33,9 (26,6;38,5) p ₃₋₄ =0,04	0,51	0,00001
SDNNi, msec	110,5 (99,0;118,2)	122,9 (109,8;132) p ₁₋₂ =0,08	109,5 (98;118)	120 (110; 126) p ₃₋₄ =0,08	0,81	0,069
r-MSSD, msec	25,2 (24,3;2,1)	28,1 (26,7;29,3) p ₁₋₂ =0,38	28,1 (26,7;29,3)	25,4 (24,5;26,2) p ₃₋₄ =0,38	0,051	0,00001
pNN50, msec	3,9 (2,1;5,4)	3,7 (3,3;3,9) p ₁₋₂ =0,19	4,9 (3,3;5,8)	4,3 (3,5;4,7) p ₃₋₄ =0,19	0,055	0,002
TP, msec ²	277,2 (206,8;299,1)	397,2 (334,4;456,2) p ₁₋₂ =0,001	249,6 (199,7;298,6)	348,6 (296,9; 398,9) p ₃₋₄ =0,001	0,23	0,002
VLF, msec ²	218,305 (128,615;278,9)	328,67 (284,06;382,79) p ₁₋₂ =0,001	133,2 (102,67;267,45)	342,67 (298,31;387,56) p ₃₋₄ =0,00001	0,0764	0,3177
LF, msec ²	95,62 (78,63;121,8)	199,14 (188,3; 223,7) p ₁₋₂ =0,0001	98,9 (78,8; 121,8)	145,45 (134,8;167,7) p ₃₋₄ =0,0001	0,7603	0,0000
HF, msec ²	15,87(13,945;18,41)	27,3(13,945;18,41) p ₁₋₂ =0,001	15,26(13,6;16,76)	17,1(25,08;35,51) p ₃₋₄ =0,16	0,0599	0,0000
LF/HF	5,92(4,85;8,21)	7,01 (6,23;8,48) p ₁₋₂ =0,24	6,02(5,94;8,17)	8,12(6,94;8,64) p ₃₋₄ =0,5	0,29	0,09

Как исходно, так и на фоне лечения отмечались показатели SDNN, значительно отличающиеся от принятой физиологической нормы, которая составляет, по имеющимся данным, для SDNN – 141±39 мс, для RMSSD – 27±12 мс [10].

Известно, что показатели SDNN, SDNNi отражают суммарный эффект вегетативной регуляции сердца, и поэтому их снижение свидетельствует о наличии вегетативного дисбаланса с повышением симпатических и снижением парасимпатических влияний на миокард, что в конечном итоге может приводить к снижению порога возбудимости желудочков сердца с развитием ЖНР [11]. Таким образом, низкая ВРС, отражающая активацию ВНС по симпатическому типу, является высокоинформативным, независимым предиктором желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти у пациентов с ИМ наряду с такими факторами, как регистрация поздних потенциалов желудочков, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, снижение ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что в целом в подостром периоде ИМ ВРС повышалась в обеих группах, однако на фоне введения левосимендана – более существенно (табл. 3).

Данные литературы о влиянии левосимендана на показатели ВРС крайне немногочисленны. В настоящем исследовании спектральный анализ ВРС показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой более значительно повысились не только симпатическая, но и вагусная составляющие спектра, в связи с чем при оценке отношения LF/HF в динамике отмечена тенденция к его росту в обеих группах, однако более выраженная среди пациентов, не получивших левосимендан. Временные показатели после введения препарата повысились в 1-й группе (SDNN, r-MSSD, pNN50), что отражает повышение

ВРС, и, следовательно, уменьшение симпатического влияния на миокард на фоне введения левосимендана. Следует отметить, что временные оценки общей ВРС (т.е. SDNN или треугольный индекс) в настоящее время считаются общепринятыми прогностическими показателями у больных ИМ, и группа наибольшего риска может быть выделена по порогу SDNN<50 мс [12]. В настоящем исследовании количество пациентов с показателем SDNN ниже 50 мс, являющимся значимым предиктором неблагоприятного прогноза, в 1-й группе уменьшилось в два раза, во 2-й группе оно не изменилось.

Заключение

Таким образом, устранение вегетативного дисбаланса и гиперсимпатикотонии может являться одним из механизмов реализации положительного клинического и, возможно, прогностического влияния левосимендана у пациентов с ИМ, осложненным СН, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Юшук Е.Н. и др. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 4. – С. 181–186.
2. Чикашвили Д.И. и др. Сравнительная и прогностическая значимость комплекса клинико-инструментальных показателей у больных перенесших острый инфаркт миокарда // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 9. – С. 40.
3. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment

- of Risk Trial (UK-Heart) // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98(15). – P. 1510–1516.
4. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351(9101). – P. 478–484.
 5. Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л. Вариабельность ритма сердца у пожилых пациентов с нестабильной стенокардией и депрессивным синдромом. Эффекты сертралина // *Сердце*. – 2013. – Т. 12, № 4(72). – С. 214–218.
 6. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies // *Heart Rate Variability* / ed. by M. Malik, A.J. Camm. – N.-Y. : Futura Publishing, 1995. – 147–163.
 7. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. – М. : Оверлей, 2001. – С. 211.
 8. Моисеев В.С., Proder P., Руда М.Я. и др. Безопасность и эффективность левосимендана у больных левожелудочковой недостаточностью при остром инфаркте миокарда. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (RUSSLAN) // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2004. – Т. 13(4). – С. 32–38.
 9. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Papadopoulos G.V. Effect of quinapril or metoprolol on heart rate variability in post-myocardial infarction patients // *Am. J. Cardiol*. – 1996. – [Vol.] 77, [No.] 4. – P. 242–246
 10. Карюхин Э.В. Старение населения: демографические показатели // *Клиническая геронтология*. – 2000. – № 1. – С. 56–61.
 11. Иванов А.П. и др. Вариабельность сердечного ритма и состояние сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Вестник аритмологии*. – 2000. – № 17. – С. 33–34.
 12. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // *Вестник аритмологии*. – 1999. – № 11. – С. 53–78.

Поступила 07.07.2015

Сведения об авторах

Тарасов Николай Иванович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” МЗ РФ. Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. E-mail: tarassov53@mail.ru.

Чеснокова Лариса Юрьевна, заведующая инфарктным отделением МБУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер”. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6. E-mail: l_chesnokova@mail.ru.

Лебедева Наталия Борисовна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6. E-mail: lebenb@mail.ru.

Исаков Леонид Константинович, канд. мед. наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” МЗ РФ. Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. E-mail: isakovy@inbox.ru.

Синькова Маргарита Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” МЗ РФ. Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. E-mail: margov@inbox.ru.