

РОЛЬ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А.*, Кадиева И.А., Муталипов Х.М.

Дагестанская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Махачкала

Резюме

316 пациентов с перенесенным Q-ИМ рандомизированы в три группы. В течение шести месяцев после выписки из стационара в контрольной группе у 103 пациентов использована стандартная терапия (аспирин, эналаприл, метопролол, симvastатин). В испытываемой 1-й группе у 107 пациентов применен дополнительно триметазидин, во 2-й группе 106 пациентам назначены рамирил и карведилол в сочетании с триметазидином. Исходно, через шесть месяцев и через два года проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Сочетание рамирила, карведилола и триметазидина во 2-й группе оказалось наиболее эффективным в профилактике болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, снижении регистрации наджелудочковой и желудочковой экстрасистол. Эффективность эналаприла, метопролола в сочетании с триметазидином в 1-й группе была промежуточной между таковой во 2-й и контрольной группе с использованием эналаприла и метопролола без триметазидина в сочетании со стандартной терапией.

Ключевые слова: постинфарктный период, суточное мониторирование электрокардиограммы, рамирил, карведилол, триметазидин, эналаприл, метопролол.

Постинфарктный период характеризуется появлением различных нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Предпосылками для их возникновения являются разнообразные сочетания нарушений возбудимости и проводимости миокарда, обусловленные одновременным наличием зон некроза, повреждения и ишемии с их электрофизиологическими особенностями, нейрогуморальными влияниями и метаболическими нарушениями; механической и клапанной дисфункцией сердца; дезадаптивным ремоделированием миокарда [4,6,9,10].

В оценке эффективности проводимого лечения и прогноза течения ИБС в постинфарктном периоде необходимо учитывать данные суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ), выявляющие прогностически неблагоприятные болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда [8]. Для вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде большинством исследователей предложены β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антиагреганты тромбоцитов, статины [1,7]. В то же время патогенетически обоснованным, но малоизученным является использование в этом комплексе миокардиального цитопротектора триметазидина [2,5]. Дифференцированный выбор конкретных оригинальных препаратов из предложенных лекарственных средств в качестве составных частей схем лечения все еще недостаточен разработан.

Цель настоящего исследования — определить роль показателей СМЭКГ по Холтеру в контроле эффективности лечения разными медикаментозными схемами пациентов, перенесших Q-ИМ.

Материал и методы

В соответствии с Хельсинкской декларацией у всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условием его проведения. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Дагестанской государственной медицинской академии.

В основу работы вошли результаты двухлетнего динамического наблюдения за 316 больными, перенесшими Q-ИМ (с января 2003 г. по июнь 2008 г.), на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкалы и клиники кардиологии Дагестанской государственной медицинской академии. В большинстве случаев диагноз ставился на основании выявления маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназа, тропонин Т или I) с использованием качественных тест-планшетов фирмы "ACON", США в постоянном сочетании с характерной для ишемического повреждения сердца клинической картиной, ЭКГ-данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента ST ≥ 0,2 mV в двух грудных или ≥ 0,1 mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальная асинергия, гипо- или акинез миокарда ЛЖ).

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности;
- возраст < 75 лет;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- повторный и не-Q-ИМ;

Таблица 1

Динамика показателей СМЭКГ на протяжении двух лет наблюдения у пациентов контрольной группы (n=103), перенесших Q-ИМ

Показатель	18-21-й день	Через 6 мес	Через 24 мес
Эпизоды безболевой ишемии, n	3,4±0,5*	3,2±0,5*	2,9±0,3*
Эпизоды болевой ишемии, n	1,7±0,4	1,9±0,2	2,0±0,1
Длительность эпизодов безболевой ишемии, мин	6,3±1,4	5,8±1,3	4,1±1,5
Длительность эпизодов болевой ишемии, мин	11,8±2,5	9,5±3,1	7,9±1,9
Депрессия сегмента ST, мм	1,4±0,2	1,5±0,4	1,8±0,2
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	24 (23,3)	20 (19,1)	20 (17,6)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	65 (63,1)	54 (52,4)	54 (45,6)

Примечание: * — статистически значимые отличия от исходных показателей ($p < 0,05$) * $t \geq 2$.

- фракция выброса ЛЖ < 40%;
- сопутствующие хронические обструктивные болезни легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость;
- нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий;
- клапанные пороки сердца;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин,
- отказ больных от участия в исследовании;
- невозможность проспективного наблюдения;
- участие в любом другом исследовании.

Критерии выхода из исследования:

а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

В течение первых трех дней после выписки из стационара (18-21-й день болезни) пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, курению, избыточной массе тела, фоновым и сопутствующим заболеваниям, исходным средним значениям почти всех показателей СМЭКГ и различавшиеся характером последующего лечения. В контрольной группе из 103 больных применяли стандартную терапию, включавшую аспирин 0,125 г/сут, симвастатин в дозе 10-20 мг/сут, метопролол в дозе 25-50 мг/сут, эналаприл в дозе 5-10 мг/сут и по показаниям — другие средства. Две группы испытуемых отличались от контрольной применением разных схем лекарственных средств взамен или в дополнение к метопрололу и эналаприлу. В 1-й группе из 107 больных в сочетании со стандартной терапией назначали триметазидин в дозе 70 мг/сут. Во 2-й группе из 106 больных использовали препараты карведилол в дозе 6,25-25 мг/сут и рамиприл в дозе 2,5-5 мг/сут в сочетании с триметазидином в дозе 70 мг/сут. Суточные дозы метопролола, эналаприла, карведилола и рамиприла в группах вмешательства титровали до достижения ЧСС в покое 50-60 в 1 мин и АД — 110/70-130/80 мм рт. ст. Испытуемое контролируемое лечение проводили в течение первого полугодия после выписки из стац-

онара, которое мы условно считали ранним постинфарктным периодом.

Дальнейший дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении двух лет. Через шесть и 24 мес после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты, во время которых оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеврачебное и другие исследования по намеченному плану. Помимо оценки результатов общеврачебных и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин) при каждом визите всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ с помощью компьютерной программы DiaCard (ЗАО “Медиком”, Москва). Пациенты вели дневник самоконтроля, который позволял отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда. У каждого из испытуемых оценивали число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, динамику ЧСС, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали семь показателей, приведенных ниже при анализе полученных результатов.

В повторном обследовании через шесть месяцев приняли участие 99 пациентов контрольной, 104 — 1-й и 103 — 2-й групп наблюдения; через 24 месяца — соответственно 87, 94 и 96 человек. За весь период наблюдения посещение клиники прекратили 39 (12,0%) пациентов (умерли 26, по другим причинам — 13).

Полученные первичные данные подвергались математической обработке на компьютере IBM PC “Pentium-IV” с использованием электронных таблиц Excel фирмы Microsoft и пакета программ статистической обработки STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий

Таблица 2

Динамика показателей СМЭКГ на протяжении двух лет наблюдения у пациентов, перенесших Q-ИМ ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=107)			2-я группа (n=106)		
	18-21-й день (1)	Через 6 мес (2)	Через 24 мес (3)	18-21-й день (1)	Через 6 мес (2)	Через 24 мес (3)
Эпизоды безболевой ишемии, п	3,3 $\pm$ 0,6*	3,0 $\pm$ 0,4*	2,5 $\pm$ 0,3*	3,5 $\pm$ 0,4*	2,2 $\pm$ 0,5*	1,7 $\pm$ 0,3*
Эпизоды болевой ишемии, п	1,5 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,1*
Длительность безболевой ишемии, мин	6,1 $\pm$ 1,2	4,3 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 1,2*	6,4 $\pm$ 1,4	4,7 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 1,3*
Длительность болевой ишемии, мин	11,0 $\pm$ 3,1	8,1 $\pm$ 3,0	7,8 $\pm$ 2,3*	11,5 $\pm$ 1,9	8,8 $\pm$ 3,0	7,1 $\pm$ 1,7*
Депрессия сегмента ST, мм	1,6 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,1*
Наджелудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, п (%)	28(26,5)	25(23,8)	21(19,2)	31(29,2)	17(16,5)	11(10,8)
Желудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, п (%)	53 (49,7)	45 (42,3)	42 (39,6)	60 (53,3)	43(40,5)	31(29,1)

Примечание: * — статистически значимые отличия от исходных показателей ($p < 0,05$) * $t \geq 2$.

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей СМЭКГ у пациентов, перенесших Q-ИМ, в течение двух лет наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Значения в группах через 6 мес			Значения в группах через 24 мес		
	Контроль (n=103)	1-я (n=107)	2-я (n=106)	Контроль (n=103)	1-я (n=107)	2-я (n=106)
	1	2	3	1	2	3
Эпизоды с безболевой ишемией, п	3,2 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,3*	2,5 $\pm$ 0,3*	1,7 $\pm$ 0,3*
Эпизоды с болевой ишемией, п	1,9 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1*
Длительность безболевой ишемии, мин	5,8 $\pm$ 1,3	4,3 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 1,5	3,9 $\pm$ 1,2*	3,5 $\pm$ 1,3*
Длительность болевой ишемии, мин	9,5 $\pm$ 3,1	8,1 $\pm$ 3,0	8,8 $\pm$ 3,0	7,9 $\pm$ 1,9	7,8 $\pm$ 2,3*	7,1 $\pm$ 1,7*
Депрессия сегмента ST, мм	1,5 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1*
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ ч, п (%)	20 (19,1)	25(23,8)	17(16,5)	20 (17,6)	21(19,2)	11(10,8)
Желудочковая экстрасистолия >30/ ч, п (%)	54 (52,4)	45 (42,3)	43(40,5)	54 (45,6)	42 (39,6)	31(29,1)

Примечание: * — статистически значимые отличия от исходных показателей ($p < 0,05$) * $t \geq 2$.

Манна-Уитни, для зависимых групп — t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Как следует из табл. 1, у пациентов контрольной группы в результате лечения эналаприлом и метопрололом на фоне стандартной терапии произошли некоторые положительные сдвиги результатов СМЭКГ по Холтеру. Так, несколько уменьшились число и средняя длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, а также число больных с суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами ($p > 0,05$). Эти изменения, по-видимому, обусловлены некоторой стабилизацией патологического процесса

в сердце, характерной для части больных контрольной группы. В то же время другие показатели СМЭКГ не претерпевали изменений или выявлялась тенденция к их ухудшению. Например, увеличилось общее число больных с диагностически значимой депрессией сегмента ST, число эпизодов болевой ишемии. Следует подчеркнуть, что все описанные изменения, кроме касающихся безболевой ишемии миокарда ($p < 0,05$), были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Иная картина (табл. 2) наблюдалась у пациентов, длительно лечившихся сочетанием триметазидина с эналаприлом и метопрололом (1-я группа) или с рамиприлом и карведилолом к (2-я группа). Так, у пациентов 1-й группы достоверно снизилась средняя длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы, помимо

перечисленных показателей СМЭКГ, достоверно уменьшилось число эпизодов болевой и безболевой ишемии, длительность болевой ишемии ($p < 0,05$).

Из табл. 3 видно, что наилучшие результаты как по результатам СМЭКГ через шесть месяцев, так и через два года, достигаются в результате полугодового лечения пациентов, перенесших *Q*-ИМ, сочетанием триметазидина с рамиприлом и карведилолом. Так, во 2-й группе уменьшилось число больных с депрессией сегмента *ST* > 1 мм, с безболевой и болевой ишемией миокарда, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, уменьшилась продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда. В 1-й группе с сочетанием триметазидина, эналаприла и метопролола результаты по клинической значимости были средними между таковыми в контрольной и 2-й группах наблюдения.

Обсуждение

Медикаментозное лечение пациентов, перенесших *Q*-ИМ, направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования ИБС, осложненной нарушениями ритма и проводимости сердца, хронической сердечной недостаточностью, развитием острой коронарной недостаточности. Ранними признаками этого являются эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, своевременной регистрации которых и поиску наиболее эффективных медикаментозных комбинаций для их устранения посвящена данная работа.

Комплексное стандартное лечение пациентов в постинфарктном периоде включает применение статинов, иАПФ, БАБ, антиагрегантов и при необходимости — нитратов [4]. Определенное место в предупреждении ишемии миокарда и ее последствий занимает миокардиальный цитопротектор триметазидин [2]. Целесообразность его включения в состав медикаментозных сочетаний в период начала данного исследования была неопределенной, что побудило нас к сравнительному испытанию комбинаций: эналаприл + метопролол (контрольная группа), эналаприл + метопролол + триметазидин (1-я группа) и рамиприл + карве-

дилол + триметазидин (2-я группа). Предпочтение этим препаратам среди других аналогов отдано с учетом их фармакодинамических особенностей, экономической целесообразности, эффективности, безопасности и доступности, что в целом определяет приверженность пациентов проводимому лечению.

Наиболее эффективной нам представлялась комбинация из рамиприла, карведилола и триметазидина, которая статистически значимо в большей степени, чем другие сочетания, уменьшила число эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда, частоту экстрасистолий в постинфарктном периоде. Это позволило принять выдвинутую нами научную гипотезу, которая отличается существенной новизной. Другие сочетания также уменьшали частоту регистрации эпизодов ишемии миокарда в постинфарктном периоде, но в меньшей степени, что согласуется с результатами других авторов [3].

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что под влиянием длительной, полугодовой терапии сочетанием триметазидина с эналаприлом, метопрололом или с рамиприлом, карведилолом происходит существенное уменьшение степени ишемии миокарда, что способствует повышению его электрической стабильности.

Выводы

1. Включение триметазидина в стандартную терапию приводит к уменьшению частоты регистрации эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у пациентов, перенесших *Q*-ИМ, в большей степени, чем при использовании только стандартной терапии.

2. Сочетанное применение рамиприла, карведилола и триметазидина на фоне стандартной терапии у пациентов, перенесших *Q*-ИМ, в течение шести месяцев постинфарктного периода способствует предупреждению развития аритмий сердца и ишемии миокарда в большей степени, чем сочетание эналаприла с метопрололом в составе стандартного лечения.

Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Сердце 2005; 4(2): 103-7.
2. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч. II: 81-9.
3. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение // Сердце 2002; 6: 276-82.
4. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда: Руководство по кардиологии / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, Ю.М. Позднякова. М. РГМУ, 2002: 193-260.
5. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium medicum. - 2004. - Т.6. - № 5. - С.304-307.
6. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов // Кардиология 2001; 1: 79-83.
7. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (3), ч.1: 53-60.
8. Рябыкина Г.В. Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики ишемии миокарда у больных с различной сердечно-сосудистой патологией // Сердце 2002; 1 (6): 283-92.
9. Bauer W., Ertl G. Arrhythmias during remodeling after myocardial infarction // Herz 2002; 27 (8): 876-83.
10. St John S.M., Lee D., Rouleau J.L. et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction // Circulation 2003; 107: 2577-82.

Abstract

In total, 316 patients after Q wave myocardial infarction (Q-MI) were randomised into 3 groups. For 6 months after discharge, the control group (n=103) received standard therapy (aspirin, enalapril, metoprolol, simvastatin). Group 1 (n=107) also received trimetazidine, and Group 2 (n=106) was administered ramipril, carvedilol, and trimetazidine. At baseline, 6 months and 2 years later, 24-hour Holter ECG monitoring was performed. The combination of ramipril, carvedilol, and trimetazidine (Group 2) was the most effective in prevention of pain and painless episodes of myocardial ischemia, as well as in reduction of supraventricular and ventricular extrasystolia incidence.

The combination of enalapril, metoprolol, and trimetazidine (Group 1) was less effective than Group 2 treatment, but more effective than the therapy in the control group (enalapril, metoprolol, and standard therapy, without trimetazidine treatment).

Key words: Post-infarction period, 24-hour ECG monitoring, ramipril, carvedilol, trimetazidine, enalapril, metoprolol.

Поступила 21/01 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: aligadzhia@yandex.ru
Тел.: (8722) 62-42-72

[Исламова У.А. — ассистент кафедры, Гафурова Р.М. — к.м.н. ассистент кафедры, Абдуллаев А.А. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав. Кафедрой, Кадиева И.А. — зав. кардиологическим отделением Хасавюртовской ЦГБ, соискатель ученой степени к.м.н., Муталипов Х.М. — аспирант кафедры].

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

