Влияние аторвастатина на важнейшие механизмы аритмогенеза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В., Барменкова Ю. А.

Цель. Изучить влияние 48-недельной терапии аторвастатином на механизмы аритмогенеза, определяемые при суточном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ), у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).
Материал и методы. В исследование включено 104 человека. Пациенты рандомизированы в две группы: группу высокодозовой статинотерапии, принимавших 80 мг аторвастатина в сутки, и группу сравнения, получавших аторвастатин 20 мг/сут. в течение 48 нед. При поступлении и каждые 12 нед. у больных определяли состояние липидного профиля по 4 параметрам: общему холестерину, концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), содержанию холестерина липопротеидов высокой плотности и уровню триглицеридов. Всем больным на 7-9 сут., 24-ю и 48-ю нед. ИМпST проводилась суточная регистрация ЭКГ по 12 каналам с помощью комплекса для мониторирования ЭКГ — "Холтеровский анализ — Astrocard" (ЗАО "Медитек", Россия) с последующим изучением циркадной динамики ЧСС, поздних потенциалов желудочков, продолжительности, вариабельности и дисперсии QT, временных и спектральных параметров вариабельности ритма сердца, турбулентности сердечного ритма и частоты регистрации желудочковых аритмий. За конечные точки принимались различные сердечно-сосудистые события в постинфарктном периоде.
Результаты. По результатам оценки уровня снижения ХС ЛПНП в процессе лечения были выделены две группы: высокоэффективной гиполипидемической терапии "ВЭТ" — 51 человек, и относительно эффективной липидснижающей терапии "ОЭТ" — 49 пациентов. В группе "ВЭТ" получен регресс дисперсии QT с 24-й нед. лечения, в группе "ОЭТ" динамика значений QTe disp, sdQTe, sdQTa отсутствовала. Только в группе "ВЭТ" получена благоприятная трансформация всех трех показателей, отражающих состояние постдеполяризационной активности: RMS, QRSf и HFLA. Получена положительная эволюция большинства параметров ВСР в группе "ВЭТ". Установлено, что частота клинически значимых аритмий и нарушений проводимости была существенно выше в группе "ОЭТ".
Заключение. Достижение целевых значений ХС ЛПНП при лечении аторвастатином у пациентов с ИМпST ассоциировано с электрофизиологической стабильностью миокарда и клиническим благополучием пациентов в постинфарктном периоде.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):83–90
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-83-90

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, суточное мониторирование ЭКГ, липиды, статины, поздние потенциалы желудочков, вариабельность сердечного ритма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ "Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования" договор № 574, от 12.01.2017г.

ID исследования: ClinicalTrails.gov (NCT02590653).

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Лукьянова М. В.* — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-2080-2639, Душина Е. В. — ассистент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID 0000-0001-9925-2096, Барменкова Ю. А. — ассистент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID 0000-0001-5111-6247.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mavlu2002@gmail.com

АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КАГ — коронароангиография, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, СА — синоатриальный, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТСР — турбулентность сердечного ритма, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦИ — циркадный индекс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, HFLA — длительность потенциалов низкой амплитудны в конце QRS, L/H — коэффициент вегетативного баланса, pNN50 — процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более, чем на 50 мс, QRSf — продолжительность фильтрованного QRS, QTa — продолжительность интервала QT до вершины зубца T, QTa disp — дисперсия длительности интервала QT до вершины зубца T, QTc — длительность корригированного интервала QT, QTe — продолжительность интервала QT до окончания зубца T, QTe disp — дисперсия длительности интервала QT до окончания зубца T, RMS — среднеквадратичное значение последних 40 мс QRS, rMSSD — корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR, SDANN — среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин, SDNN — стандартное отклонение средних величин RR-интервалов, SDNNi — среднее значение стандартных отклонений RR за 5-и минутных отрезках записи, TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов, TO — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности, sd QTa — стандартное отклонение дисперсии QT до пика T, sd QTe — стандартное отклонение дисперсии QT до окончания зубца T, ULfP — мощность спектра в диапазоне ультранизких частот, VLfP — мощность спектра в пределах очень низких частот.

Рукопись получена 15.04.2019
Рецензия получена 20.05.2019
Принята к публикации 26.05.2019

CC BY 4.0

Effect of atorvastatin on the most important mechanisms of arrhythmogenesis in patients with ST-elevated myocardial infarction

Oleynikov V. E., Lukianova M. V., Dushina E. V., Barmenkova Yu. A.

Aim. To study the effect of the 48-week atorvastatin therapy on the mechanisms of arrhythmogenesis, determined during daily ECG monitoring, in patients with ST-elevated myocardial infarction (STEMI).
Material and methods. The study included 104 people. Patients were randomized into two groups: a high-dose statin therapy group who took 80 mg of atorvastatin per day, and a comparison group who received atorvastatin 20 mg/day for 48 weeks. Upon admission and every 12 weeks, the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were determined. At the 7-9th day, 24th and 48th weeks of STEMI the daily ECG monitoring on 12 leads using the Holter Analysis-Astrocard complex (Meditek CJSC, Russia) with an assessment of the circadian dynamics of the heart rate, late ventricular potentials, duration, variability and dispersion of the QT interval,

temporal and spectral parameters of heart rate variability, heart rate turbulence and the frequency of ventricular arrhythmias. Various cardiovascular events in the post-infarction period were taken as the end points.

Results. Depending on the achievement/non-achievement of the LDL-C target level in the treatment process, two groups were identified: highly effective lipid-lowering therapy "HET" — 51 people and relatively effective lipid-lowering therapy "RET" — 49 patients. In the HET group, QT dispersion regression was obtained from the 24th week of treatment; in the RET group, the dynamics of QTe disp, sdQTe, sdQTa values was not found. A positive transformation of all parameters characterizing the post-depolarization activity was revealed only in the HET group: a decrease in QRSf and HFLA, an RMS increase. Significant differences were obtained in the most of the parameters of both temporal and spectral analysis of HRV in the HET group. Clinically significant rhythm and conduction disturbances were more frequently recorded in patients of the RET group.

Conclusion. Achieving the target LDL values in atorvastatin therapy in patients with STEMI is associated with the electrophysiological stability of the myocardium and the clinical well-being of patients in the post-infarction period.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):83–90
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-83-90

Key words: ST-elevated myocardial infarction, 24-hour ECG monitoring, lipids, statins, late ventricular potentials, heart rate variability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the project part of the state assignment in the field of scientific activities of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation "New technologies for the systematic use of two-dimensional tracking of spots in patients with acute myocardial infarction based on mathematical modeling" Contract № 574 dated 12.01.2017.

Study ID: ClinicalTrails.gov (NCT02590653).

Penza State University, Penza, Russia.

Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Lukianova M. V. ORCID: 0000-0002-2080-2639, Dushina E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Barmenkova Yu. A. ORCID: 0000-0001-5111-6247.

Received: 15.04.2019 **Revision Received:** 20.05.2019 **Accepted:** 26.05.2019

Пациенты после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), являются наиболее уязвимой группой для развития жизнеугрожающих аритмий, составляющих основу танатогенеза внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. В настоящее время в кардиологии имеется широкий спектр методик, способных оценить электрическую гетерогенность миокарда при рутинном 24-часовом мониторировании ЭКГ: регистрация поздних потенциалов желудочков (ППЖ), дисперсии интервала QT, вегетативной составляющей сердечной деятельности — турбулентности (ТСР) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1-3]. Безусловными преимуществами этих методов являются неинвазивность и возможность широкого использования практикующими врачами стационарного и амбулаторного звена.

Этиопатогенетическая терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, включает использование статинов [4]. Эта группа больных имеет очень высокий риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф. По этой причине для нее установлен ориентир на экстремальное снижение целевого уровня холестерина липидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — <1,8 ммоль/л и/или регресс концентрации на 50% от начальной [5]. Терапия высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у постинфарктных больных имеет наивысший уровень рекомендаций — IA [4, 5]. Липидснижающая активность препаратов этой группы неоднократно была продемонстрирована в международных клинических исследованиях [6]. Однако было замечено, что коррекция дислипидемии является важным, но не единственным терапевтическим эффектом статинов.

Во многих исследованиях продемонстрировано позитивное влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ключевые звенья патогенеза инфаркта миокарда: оксидативный стресс, воспаление, дисфункцию эндотелия, дезактивацию процесса коагуляции [7, 8].

Несмотря на многочисленные данные по изучению липидснижающего действия и плейотропного эффекта статинов, до последнего времени не изучалась возможность благоприятного эффекта терапии высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на электрическую негомогенность сердечной мышцы после перенесенного инфаркта миокарда.

Цель настоящей работы состояла в исследовании влияния 48-недельной терапии аторвастатином на механизмы аритмических событий, определяемые при 24-часовом мониторировании ЭКГ, у пациентов после ИМпST.

Материал и методы

Данное исследование было зарегистрировано в ClinicalTrails.gov (NCT02590653). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования, а также образцы первичной документации были одобрены Локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО "Пензенский государственный университет". Все материалы (протокол, образцы первичной документации) прошли одобрение этическим комитетом, а пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Этап скрининга прошли 1319 больных, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко. ИМпST подтверждали на основании жалоб, элевации сегмента ST по ЭКГ, повышения концентрации тропонина I в диагностически значимом диапазоне, данных коронароангиографии (КАГ) [4].

Проводилась оценка критериев включения: возраст 35-65 лет; 48-96 ч от начала ИМпST; наличие гемодина-

мически значимого стеноза (более 50%) инфаркт-связанной артерии, подтвержденного результатами КАГ. В исследование не включались пациенты с повторными и рецидивирующими инфарктами миокарда; гемодинамически значимыми стенозами более чем одной венечной артерии, стенозом более 30% ствола левой коронарной артерии; сердечной недостаточностью выше III функционального класса по NYHA; неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ); несинусовым ритмом; синоатриальными (СА) и атриовентрикулярными (АВ) блокадами 2 и 3 степеней; блокадой внутрижелудочкового проведения с расширением комплекса QRS >100 мс; с сахарным диабетом (СД) 1 типа или 2 типа, требующего коррекции инсулином.

Включено 104 пациента, среди которых преобладали лица мужского пола — 89 человек (85,6%). Средний возраст больных составил 52 (46; 59) года. Больные были рандомизированы с помощью метода генерации случайных чисел в группы: группу высокодозовой статинотерапии (В) — 55 больных (52,9%), получавших аторвастатин 80 мг/сут., группу сравнения (С) — 49 лиц (47,1%), принимавших аторвастатин 20 мг/сут. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями [4, 5].

При поступлении в стационар у больных определяли состояние липидного обмена: концентрацию общего холестерина (ОХС), содержание ХС ЛПНП, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), оценивали значения триглицеридов (ТГ) на анализаторе Olympus AU 480, а затем регулярно каждые 12 нед. Эффективной гиполипидемическая терапия считалась при достижении уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижение на 50% по сравнению с начальным [5].

Регистрацию суточных записей ЭКГ проводили с помощью 12-канальных аппаратов комплекса “Холтеровский анализ — Astrocard” (ЗАО “Медитек”, Россия, Москва) через неделю после ИМпST и повторно на 24-й и 48-й нед. наблюдения. Оценивали нарушения ритма и проводимости, а также динамику сегмента ST с детекцией эпизодов ишемии [9]. Изучали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС) при установке временных интервалов по данным дневников активности больных. Оценку циркадного индекса (ЦИ) проводили как соотношение средних значений ЧСС за дневной период к ночным часам. За норму ЦИ принимали 1,24-1,44, а снижение менее 1,20 расценивали как ригидность вегетативной регуляции сердечного ритма, в то время как увеличение свыше 1,45 считали отражением высокой чувствительности к симпатическим воздействиям [9].

Оценку ППЖ проводили на уровне частот 40-100 Гц и шума до 0,9 мкВ. За индикаторы ППЖ принимали: RMS ⩽25 мкВ, HFLA ⩾39 мс, QRSf ⩾120 мс. Если хотя бы 2 из 3 параметров имели указанный диапазон значений — регистрировали ППЖ [9].

Детальное изучение фазы реполяризации заключалось в оценке длительности интервала QT до окончания волны T (QTe), а также до её вершины (QTa), и продолжительности корригированного QT (QTc). Исследование отсутствия электрофизиологической синхронии в областях миокарда включало анализ показателей: дисперсии продолжительности QT до окончания волны T (QTe disp) и до ее пика (QTa disp), а также — стандартного отклонения дисперсии длительности QT до окончания волны T и до ее вершины (sd QTe и sd QTa, соответственно). Указанные параметры оценивались по результатам автоматической обработки.

При анализе ВСР изучали частотные и временные показатели с учетом стандартов измерений и интерпретации [3, 10].

Оценка ТСР проводилась по методу Шмидта, при этом за нормальное состояние барорефлекторной чувствительности считались соблюдение 2 условий: TS менее 2,5 мс/RR и значение TO более 0% [3, 9].

В ходе исследования регистрировали достижение жестких конечных точек: смерть от кардиальных причин, повторный инфаркт миокарда, выполнение хирургических вмешательств (баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование), фиксировали нежелательные явления медикаментозной терапии.

Статистическая обработка выполнена в программе Statistica 10.0 компании StatSoft Inc. (США). В случае распределения признака по нормальному закону, значения представлены в виде среднего и его среднего отклонения (M±s). При распределении количественного признака, отличающееся от нормального, указывали медиану с интерквартильным разбросом — Me (Q 25%; Q 75%). Критерий Стьюдента использовали при сопоставлении переменных с нормальным распределением в несвязанных группах. В случае, если признак имел ассиметричное распределение, в несвязанных выборках межгрупповой анализ выполняли с применением критерия Манна-Уитни. Для изучения динамики параметров при количестве выборок более двух использовали ANOVA с применением критерия Ньюмена-Кейлса. Значения указывали с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). При сравнении качественных признаков применяли критерий МакНамара — для парных выборок и χ^2-критерий — для независимых. При анализе вероятности возникновения клинических исходов оценивали отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР). Оценка вероятности развития конечных точек заданных событий проводилась в ходе построения кривых по методу Каплана-Мейера с учетом критерия Гехана-Вилкоксона. За порог статистической значимости принято считать $p<0,05$ [11].

Результаты

48-недельный период наблюдения закончили 100 больных (96,2%). Двое пациентов умерли: один

Таблица 1

Межгрупповое сравнение характеристик групп “ВЭТ” и “ОЭТ”

Показатель	Группа “ВЭТ” (n=51)	Группа “ОЭТ” (n=49)	p
Возраст, лет	52 (48; 62)	50,9±9,6	н/д
Мужской пол, n (%)	44 (86,3%)	45 (91,8%)	н/д
Женский пол, n (%)	7 (13,7%)	4 (8,2%)	н/д
ИМТ, кг/м^2	28±4	27,2 (25; 29)	н/д
Время от начала болевого синдрома до ТЛТ, ч	2,4 (2; 5,7)	1,5 (0,9; 4)	н/д
Время от начала болевого синдрома до ЧКВ, ч	7,4 (4,3; 16,2)	5,8 (3,3; 9,9)	н/д
Инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, n (%)	32 (62,7%)	27 (55,1%)	н/д
Инфаркт миокарда нижней стенки, левого желудочка n (%)	19 (32,3%)	22 (44,9%)	н/д
Анамнез ИБС, n (%)	6 (10,9%)	13 (26,5%)	н/д
Гипертоническая болезнь, n (%)	33 (64,7%)	27 (55,1%)	н/д
Наследственность, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	19 (37,3%)	22 (43,1%)	н/д
Курение табака, n (%)	27 (52,9%)	35 (71,4%)	н/д
СД 2 типа, n (%)	3 (5,9%)	2 (4,1%)	н/д
Терапия			
Статины (аторвастатин), n (%)	51 (100%)	49% (100%)	н/д
Антиагреганты, n (%)	51 (100%)	49% (100%)	н/д
иАПФ или БРА, n (%)	42 (82,4%)	37 (75,5%)	н/д
β-блокаторы, n (%)	40 (78,4%)	35 (71,4%)	н/д
Диуретики, n (%)	11 (21,6%)	7 (14,3%)	н/д
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (7,8)	5 (10,2%)	н/д
Антиаритмики (амиодарон), n (%)	2 (3,9%)	3 (6,1%)	н/д

на 16-е сут. из-за разрыва миокарда, второй на 10-й месяц наблюдения от отека легких. Один человек сменил место жительства, другой больной не смог посещать исследовательский центр, однако с ними поддерживались телефонные контакты.

Для большинства больных настоящий ИМпST стал дебютным проявлением ИБС: только 19 лиц (18,3%) отмечали стенокардитические эпизоды по данным опроса. Артериальной гипертонией страдали 60 человек (57,7%), СД 2 типа — 5 (4,8%), табакозависимостью — 62 (59,6%); отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имел 41 (39,4%) пациент.

Всем больным ИМпST проводилась реперфузия. 39 больных (39,4%) подверглись первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Одному пациенту выполнена исключительно тромболитическая терапия (ТЛТ), 60 (57,7%) — фармакоинвазивное вмешательство (ТЛТ+ЧКВ). Сроки от возникновения ангинозных болей до выполнения реперфузии: до начала ТЛТ — 2 (1,2; 4,5) ч, до ЧКВ — 6,8 (3,5; 13,8) ч. ЭКГ-признаки переднего инфаркта миокарда диагностированы у 59 лиц (56,7%), инфаркта нижней стенки — у 41 (39,4%).

У абсолютного большинства пациентов 92 (88,5%) при поступлении не было признаков острой сердечной недостаточности, только у 3 лиц (2,9%) диагностирована сердечная астма, у 2 (1,9%) — отек легких, 3 больных (2,9%) находились в состоянии кардиогенного шока.

Для подробного изучения влияния гиполипидемического эффекта аторвастатина на важнейшие аспекты аритмогенеза у больных ИМпST были выделены две группы. В группу высоко эффективной гиполипидемической терапии, “ВЭТ”, вошел 51 больной, достигший в процессе лечения целевой концентрации ХС ЛПНП, группу относительно эффективной липидснижающей терапии, “ОЭТ”, составили 49 пациентов, уровень ХС ЛПНП которых не снизился до рекомендованного [5, 12].

Группы “ВЭТ” и “ОЭТ” не отличались по ряду характеристик, представленных в таблице 1.

Патологическая ТСР в группе “ВЭТ” на 7-9-е сут. ИМпST зарегистрирована у 13 (29,5%) пациентов, к 48-й нед. получено снижение их количества до 4 (7,8%) (p=0,02), что показывает нормализацию нарушенной вегетативной регуляции. В группе “ОЭТ” также заметно снижение числа лиц с нарушением ТСР к окончанию периода наблюдения — с 28,6% до 10,2% (p=0,02). Положительная эволюция барорефлекторной чувствительности в обеих группах больных наблюдалась без очевидного изменения значений TO и TS.

Частота ППЖ у пациентов группы “ВЭТ” держалась на низком уровне: 5,9% — на 1-й и 24-й нед. наблюдения, а к 48-й нед. составила 2%. Получена благоприятная тенденция изменений всех показателей, характеризующих поздние постдеполяризации. QRSf снизился с 97 мс (95% ДИ 88; 105 мс) на 7-9 сут.

Таблица 2

Характеристики дисперсии QT по данным ХМ ЭКГ в группе “ВЭТ” и “ОЭТ” при динамичном наблюдении

Параметр	Группа	7-9-е сут.	24 нед.	48 нед.	p_{1-2}	p_{1-3}
		1	2	3		
QTe disp, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	42 (37; 47)	34 (29; 38)	33 (28; 38)	0,007	0,01
	Группа “ОЭТ”, n=49	34 (29; 39)	32 (28; 36)	34 (26; 37)	н/д	н/д
QTa disp, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	56 (48; 64)	42 (36; 48)	39 (34; 45)	0,001	0,004
	Группа “ОЭТ”, n=49	47 (39; 55)	41 (36; 46)	39 (35; 43)	н/д	0,04
sd QTe, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	15 (13; 17)	11 (10; 13)	11 (9; 13)	0,001	0,001
	Группа “ОЭТ”, n=49	12 (10; 15)	10 (9; 12)	10 (9; 12)	н/д	н/д
sd QTa, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	21 (18; 25)	15 (13; 17)	13 (11; 15)	0,0004	0,0001
	Группа “ОЭТ”, n=49	17 (14; 20)	16 (12; 17)	16 (13; 18)	н/д	н/д

до 86 мс (95% ДИ 82; 91) и 88 мс (95% ДИ 84; 91), соответственно, к 24-й (p=0,04) и 48-й нед. (p=0,03). Выраженный регресс HFLA получен к окончанию периода наблюдения — на 5 мс (p=0,003), в то время как показатель RMS повысил свой уровень 11,7 мкВ (p=0,03). Данная динамика отражает снижение постдеполяризационной активности и установление монолитности электрофизиологических процессов в сердечной мышце на фоне высоко эффективной липидснижающей терапии аторвастатином.

В группе “ОЭТ” не получено достоверных отличий значений показателей RMS, HFLA и QRSf, а также частоты поздних потенциалов на всех этапах наблюдения. Кроме этого, обращает внимание относительно более низкая частота регистрации ППЖ в группе “ВЭТ” к моменту окончания наблюдения: 8 (16,3%) против 1 (2%) в группе “ОЭТ” (p=0,02).

Снижение ЧСС ввиду регресса гиперсимпатикотонии на фоне лечения БАБ сопровождалось увеличением длительности QT в обеих группах больных при различных методиках его анализа с 24-й нед.: QTe (p <0,001), QTa (p <0,001), QTc (p <0,05). Несмотря на увеличение QT в группах, вне зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта, его продолжительность не превышала диапазон нормальных значений, полученных у здоровых лиц.

У пациентов группы “ВЭТ” получен регресс дисперсии QT и его стандартного отклонения с 24-й нед. постинфарктного периода (табл. 2), который отражает стабилизацию длительности реполяризации в различных участках миокарда. Полученная динамика указывает на выравнивание продолжительности электрической систолы желудочков. Вместе с этим, в группе “ОЭТ” зафиксирована менее яркая динамика дисперсии QT: QTe disp, sdQTe, sdQTa не продемонстрировали значимых изменений своих значений, а регресс QTa disp за сут. зафиксирован только к моменту завершения периода наблюдения (p=0,04).

Достоверные отличия получены при оценке всех показателей ВСР в группе “ВЭТ”. Установлен прирост следующих временных компонентов ВСР уже к 24-й нед.: SDNN повысился на 29% (p=0,0001, SDNNi — на 13% (p=0,006) и 18% (p=0,0003), SDANN — на 33% (p=0,0001), rMSSD — на 24% (p=0,002, pNN50 — на 74% (p=0,007), TINN — на 30% (p=0,00001). К 48-й нед. постинфарктного периода, указанная динамика для данных параметров не угасла: SDNN возрос на 34% (p=0,0001), SDNNi — на 18% (p=0,0003), SDANN — на 40% (p=0,0001), rMSSD — на 33% (p=0,001), pNN50 — на 50% (p=0,04), TINN — на 27% (p=0,0001).

Рост общей мощности спектра на 24-й и 48-й нед. составил 66,7% (p=0,0001) и 80,7% (p=0,0001), соответственно. ULfP и VLfP возросли на 70,5% (p=0,008) и 33,2% (p=0,0004) к 24-й нед., а к завершению периода наблюдения — на 120,6% (p=0,0001) и 21,3% (p=0,01). На 24-й нед. было зарегистрировано увеличение низкочастотной компоненты на 45,4% (p=0,0005), однако при повторном мониторировании ЭКГ на момент окончания наблюдения достоверных отличий по отношению к начальным значениям получено не было. Заметен прирост значений высокочастотного спектра на 128,4% (p=0,001) и 73,3% (p=0,004) на 24-й и 48-й нед., на фоне регресса значений параметра симпато-вагального баланса L/H до 5,7 (95% ДИ 4,3; 6) (p=0,002) в сравнении с начальным уровнем — 6,7 (95% ДИ 5,6; 7,8). Указанная динамика отражает увеличение доли парасимпатических влияний на регуляцию ритма в группе больных “ВЭТ”.

В группе “ОЭТ” отмечен рост единичных характеристик временного анализа. К 24-й нед. установлен рост SDNN на 21,4% (p=0,0001), SDANN — на 27,4% (p=0,0001), pNN50 — на 43,1% (p=0,03). В дальнейшем, к 48-й нед. указанные параметры возросли по отношению к начальному уровню на 22,3% (p=0,0001), 28,4% (p=0,0001) и 41,4% (p=0,01), соответственно. Динамика значений спектральных параметров ВСР в этой группе была менее выраженной. Общая мощность усилилась на 48,8% (p=0,0001) и 52,3% (p=0,0001) по результатам анализа записей ХМ ЭКГ на 24-й и 48-й нед. При этом, прирост происходил исключительно за счет увеличения ультра-

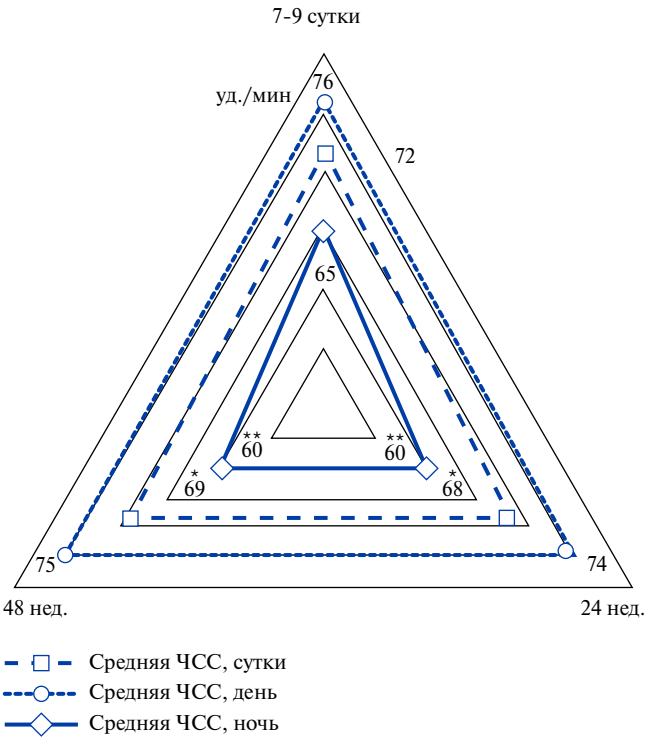

Рис. 1. Средняя ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ за сутки, дневные и ночные часы в группе “ВЭТ”.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001 — достоверные различия значений параметров на 7-9 сут. и дальнейшими измерениями.

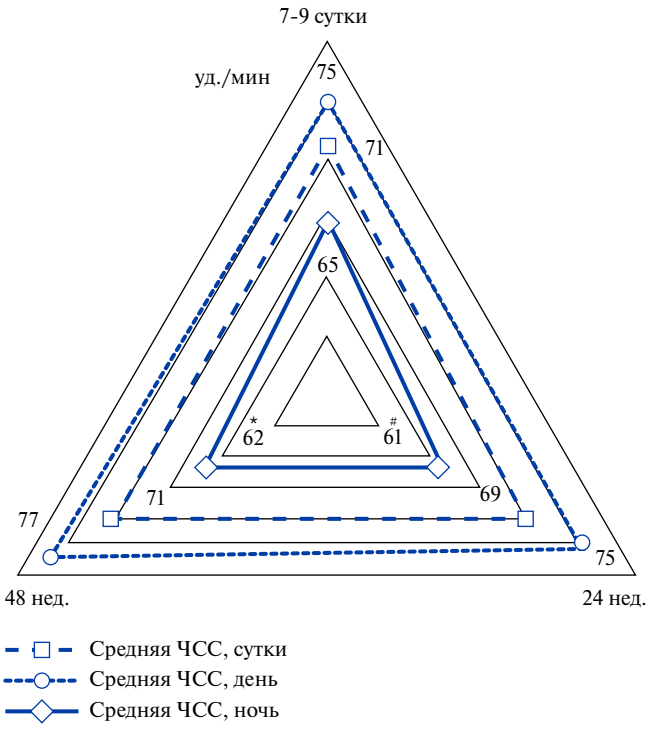

Рис. 2. Средняя ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ за сутки, дневные и ночные часы в группе “ОЭТ”.
Примечание: * — p<0,05, # — p<0,01 — достоверные различия значений параметров на 7-9 сут. и дальнейшими измерениями.

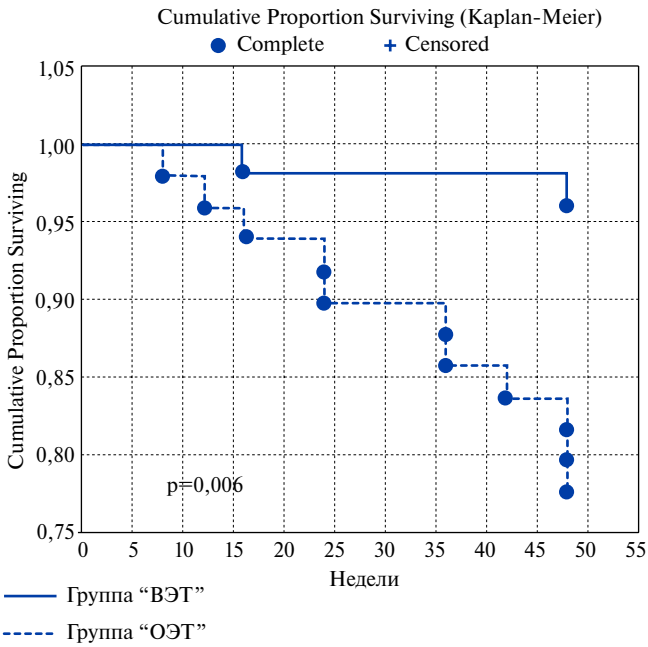

Рис. 3. Развитие клинически значимых событий в группах “ВЭТ” и “ОЭТ”.

низкочастотного параметра на 61,4% (p=0,0001) и 66,9% (p=0,0001) на соответствующих этапах наблюдения. Консервация высоких значений коэффициента симпато-вагального равновесия — 6,9 (95% ДИ 5,7; 8,1) на первой нед., не демонстрирующая существенных изменений на последующих этапах, в сочетании с отсутствием роста мощности высокочастотного спектра указывает на выраженное преобладание симпатической активности на регуляцию сердечного ритма у пациентов группы “ОЭТ”.

В постинфарктном периоде в группе “ВЭТ” получена нормализация ЦИ за счет нивелирования симпатических влияний: ЦИ составил 1,25 (95% ДИ 1,22; 1,29) (p=0,0002) к 24-й и 1,24 (95% ДИ 1,22; 1,3) (p=0,0001) к 48-й неделям наблюдения. Данная положительная эволюция обусловлена восстановлением циркадного профиля ЧСС за счет выраженного уменьшения ЧСС (рис. 1).

У пациентов группы “ОЭТ” достоверный прирост ЦИ был достигнут только к 48-й нед. наблюдения — с 1,18 (95% ДИ 1,15; 1,2) до 1,24 (95% ДИ 1,19; 1,29) (p=0,01), и происходил по причине снижения ЧСС в ночные часы (рис. 2).

Высокоэффективная липидснижающая терапия аторвастатином ассоциировалась с нормализацией электрофизиологических процессов в сердечной мышце: стабилизация длительности фазы рефрактерности в различных миокардиальных участках, снижение продолжительности поздних деполяризаций — все это отражает аритмогенную готовность миокарда. Такая стабилизация электрофизиологических особенностей миокарда в группе “ВЭТ” сочеталась с благоприятной динамикой параметров вегетатив-

ного дисбаланса за счет роста активности парасимпатических влияний и восстановления барорефлекторной чувствительности. Таким образом, положительный синергизм вегетативных и электрических трансформаций содействует росту устойчивости миокарда к жизнеопасным аритмиям.

Такие нарушения ритма, как неустойчивые желудочковые тахикардии, желудочковые экстрасистолы по типу "R на T" значительно чаще регистрировались у пациентов группы "ВЭТ", чем в группе "ОЭТ": 4 (7,8%) против 10 (20,4). СА- и АВ-блокады зафиксированы у 7 (11,8%) больных, ХС ЛПНП которых снизился до рекомендованного уровня, и у 11 (18,4%) пациентов с относительно эффективной гиполипидемической терапией аторвастатином. Из этих данных следует, что частота клинически значимых желудочковых нарушений ритма была заметно выше в группе "ОЭТ" — 19 (38,8%) против 10 (19,6%) в группе "ВЭТ" (p=0,04) (ОШ =2,6 (95% ДИ 1,06-6,38)).

По данным анализа клинических исходов в группах установлена большая вероятность их возникновения в группе "ОЭТ" по сравнению с группой "ВЭТ" — 11 (22,5%) vs 2 (3,9%) (p=0,006) (ОШ =7,09 (95% ДИ 1,48-33,9)) (рис. 3).

Обсуждение

Лечение статинами является основой вторичной профилактики после ИМпST, так как сопровождается развитием ряда липидобусловленных действий и в целом плейотропного эффекта. [5-8]. Однако мы не нашли публикаций, посвященных изучению возможного влияния статинов на механизмы аритмогенеза у больных, перенесших ИМпST. Также ранее не проводился поиск электрофизиологических субстратов, которые могли бы лежать в основе такого эффекта, что и явилось задачей данной работы.

В настоящем исследовании в зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта длительной терапии аторвастатином были выделены две группы — высоко ("ВЭТ") и относительно ("ОЭТ") эффективной гиполипидемической терапии.

Прирост активности высокочастотной компоненты ВСР (p=0,001) при заметном увеличении силы ее влияния на сердечную деятельность — снижение коэффициента вегетативного баланса (p=0,002) наблюдался только в группе "ВЭТ". Такая благоприятная трансформация вегетативных импульсаций в пользу увеличения доли парасимпатической составляющей указывает на положительную перестройку регуляции синусового ритма в этой группе.

У пациентов группы "ОЭТ" за все время наблюдения в постинфарктном периоде регистрировалось преобладание гиперсимпатикотонии на сердечную деятельность, о чем свидетельствует не только отсутствие прироста высокочастотной составляющей ВСР, но и высокие значения показателя L/H.

По данным литературы, большинство исследователей считают, что регистрация ППЖ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, что позволяет выявить пациентов с низким риском развития ВСС [13]. По результатам данного исследования, к 48-й нед. после ИМпST поздние постдеполяризации фиксировались реже в группе "ВЭТ", по сравнению с "ОЭТ" — 2% vs 16,3% (p=0,02).

Только в группе "ВЭТ" установлена положительная эволюция всех показателей, характеризующих ППЖ: снижение как QRSf, так и HFLA, при росте значений RMS. Такая динамика индикаторов постдеполяризационной активности указывает на стабилизацию электрофизиологических характеристик миокарда, уменьшение фрагментированной активности, которая представляет собой одну из основ злокачественных нарушений ритма.

Как известно, дисперсия QT является мерой негомогенности реполяризационных процессов в миокарде, а ее высокие значения напрямую ассоциируются с ростом риска жизнеопасных аритмических событий и ВСС у постинфарктных больных [1, 3, 9]. Относительно эффективная липидснижающая терапия аторвастатином у лиц, перенесших ИМпST, сопровождалась незначительной положительной динамикой лишь некоторых показателей дисперсии QT — снижение QTa disp, что отражает неоднородность течения электрических процессов в миокарде и анатомо-электрофизиологическую анизотропию зон сердечной мышцы, свидетельствуя о потенциальной аритмогенности.

В группе высокоэффективной липидснижающей терапии отмечался выраженный регресс всех параметров дисперсии QT — QTe disp, QTa disp, sdQTe и sdQTa, но фиксировалась их благоприятная эволюция во все временные интервалы — дневные часы, ночной период и за сутки в целом. Такая яркая динамика параметров дисперсии QT отражает монолитность электрофизиологических процессов в сердечной мышце и, как следствие, свидетельствует о повышении устойчивости к жизнеугрожающим нарушениям ритма, что доказывает межгрупповое сравнение частоты клинически значимых нарушений ритма и проводимости: 38,8% в группе "ОЭТ" и 19,6% "ВЭТ" (p=0,04) (ОШ =2,6 (95% ДИ 1,06-6,38)).

Из представленных данных исследования следует, что на развитие аритмической устойчивости у постинфарктных пациентов, достигших рекомендованного уровня ХС ЛПНП, оказывала воздействие выгодная комбинация гиполипидемического и другого плейотропного действия аторвастатина. Видимо, одним из основных звеньев развития антиаритмического действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы является антиишемический эффект, реализуемый благодаря стабилизации и некоторому регрессу атеросклеротических бляшек, в комбинации со сниженным образованием эндотелинов, вазодилатацией и нормализацией барьерной функции эндотелия [14, 15].

Стабилизация электрофизиологических свойств миокарда, возможно, также определена противовоспалительным действием аторвастатина, развивающегося за счет дезактивации цитокинов и матриксных металлопротеиназ, угнетения процессов оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий [16]. Все вышеперечисленные эффекты способствуют секвестрированию в зоне ишемического повреждения процессов перифокального воспаления, что приводит к заметному регрессу площади зоны электрической негомогенности, представляющей собой субстрат для возникновения жизнеопасных аритмий. Возможно, за счет тех же эффектов реализуется положительное влияние на вегетативную регуляцию ритма [17], что нашло обоснованное подтверждение в данном исследовании.

Вышеприведенные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы способствуют снижению фрагментированной активности, нормализации процесса реполяризации в миокарде и восстановлению автономной регуляции сердечной деятельности. Результаты, полученные в ходе нашей работы, доказывают, что высокоэффективная терапия аторвастатином способствует формированию электрофизиологической целостности миокарда в период реабилитации после инфаркта.

Клиническую ценность успешной медикаментозной коррекции дислипидемии у больных ИМпST демонстрирует межгрупповой анализ достижения “жестких” конечных точек, развившихся за 48 нед. наблюдения. Такие события, как смерть от кардиальных причин, повторные инфаркты миокарда, кардиохирургические вмешательства в группе относительно эффективной терапии фиксировались чаще — 22,5% против 3,9% (p=0,03) (ОШ =7,09 (95% ДИ 1,48-33,9)).

Представленные результаты позволяют приблизиться к пониманию важнейших аспектов развития антиаритмического действия длительной эффективной терапии аторвастатином. Показано, что достижение рекомендованной концентрации ХС ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином ассоциируется с нормализацией электрических процессов в миокарде, ростом активности парасимпатических воздействий, снижением постдеполяризационной активности, что свидетельствует о формировании антиаритмической устойчивости миокарда и снижении риска развития ВСС.

Заключение

Результаты настоящего исследования убедительно доказывают исключительную роль выраженного липидснижающего действия аторвастатина в становлении монолитности электрофизиологических свойств миокарда и клинического благополучия больных в восстановительный период после ИМпST.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ “Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования” договор № 574, от 12.01.2017г.

ID исследования: ClinicalTrails.gov (NCT02590653).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bokeriya OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and coronary heart disease. Annaly aritmologii. 2013;10(2):69-79. (In Russ.) Бокерия О. Л., Биниашвили М. Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. Анналы аритмологии. 2013;10(2):69-79. doi:10.15275/annaritmol.2013.2.2.
2. Okisheva EA, Caregorodcev DA, Sulimov VA. Possibilities of Holter monitoring in the assessment of microvoltaic alternation of T wave and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction. Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika. 2011;3:59-70. (In Russ.) Окишева Е. А., Царегородцев Д. А., Сулимов В. А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;3:59-70.
3. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiacmonitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017;14(7):55-96. doi:10.1111/anec.12447.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart. J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1007/s12471-018-1134-0.
5. Piepoli F, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart. J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ishemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:1711-18. doi:10.1001/jama.285.13.1711.
7. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? Exp. Clin. Cardiol. 2012;17(4):227-36.
8. Zhou Q, Liao JK. Pleotropic effects of statins — basic research and clinical respectives. Circ. L. 2010;74:818-26. doi:10.1371/journal.pone.0083759.
9. Makarov LM. Holter monitoring. 4th ed. M.: Medpraktika-M., 2017, p. 504. (In Russ.) Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. М.: Медпрактика-М., 2017, 504.
10. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043-65. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
11. Lang TA. How to describe the statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. M.: Praktícheskaya Medicina, 2011, p. 480. (In Russ.) Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина, 2011, 480.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur. Heart. J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
13. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias. Circulation. 2008;118(14):1497-518. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.003.
14. Bi XY, He X, Zhao M, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase and vagal activity in the endothelial protection of atorvastatin in ischemia/reperfusion injury. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013;61(5):391-400.
15. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). J. Thromb. Haemost. 2009;1(7):332-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x.
16. Romano M, Diomede L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1syntesis by statins. Lab. Invest. 2000;80:1095-1100.
17. Bagherzadeh A, Nejati-Afkham A, Tajallizade-Khoob Y, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Metab Disord. 2013;12:55. doi:10.1186/2251-6581-12-55.