

Нохрина О.Ю., Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А.

## Оценка антиаритмического эффекта феномена ишемического preconditionирования у больных со стенокардией напряжения методом холтеровского мониторирования

Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Nochrina O.Yu., Todosiychuk V.V., Kuznetsov V.A.

### Assessment of the antiarrhythmic effect of myocardial ischemic preconditioning in patients with coronary artery disease

#### Резюме

С целью оценки влияния феномена ишемического preconditionирования на спровоцированную ишемией нарушения ритма проведено холтеровское мониторирование (ХМ) 32 пациентам (29 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 39 до 76 лет (в среднем  $57,4 \pm 1,5$  лет) со стенокардией напряжения II-III функционального класса. У всех пациентов наличие значимого (более 75% просвета артерии) стенозирующего коронарного атеросклероза было подтверждено с помощью селективной коронароангиографии; Определяли: количество эпизодов ишемии за сутки, их длительность в с, интервал времени между ними в мин, амплитуду депрессии сегмента ST в мкВ ( $100 \text{ мкВ} = 1 \text{ мм}$ ), интеграл смещения сегмента ST в  $\text{мкВ} \cdot \text{мин}$ , пороговую и максимальную ЧСС во время ишемического эпизода, количество спровоцированных ишемией желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма. Обнаружено уменьшение количества одиночных желудочковых экстрасистол (на 47,5%) в группе пациентов с наличием феномена ишемического preconditionирования во время повторного ишемического эпизода, по сравнению с первым, и отсутствие их динамики в группе без проявлений феномена ишемического preconditionирования, что может быть обусловлено антиаритмическим эффектом феномена.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ишемическое preconditionирование, желудочковая экстрасистолия

#### Summary

To assess the influence of ischemic preconditioning on ischemia-induced ventricular premature beats during Holter monitoring for registration of the antiarrhythmic effect in patients with the stable effort angina of II-III functional classes, 32 patients (29 men and 3 women) aged  $57,4 \pm 1,5$  years (39-76 years). All patients, the presence of significant atherosclerotic coronary lesions (more than 75% of the artery diameter) was confirmed by selective coronary angiography; In the course of Holter monitoring, evaluated were the number of episodes of the ST segment depression for day of monitoring, their duration (expressed in second), time interval between them (expressed in minutes), ST segment depression level (expressed in  $\mu\text{V}$ ), integral of the ST segment deviation (expressed in  $\mu\text{V} \cdot \text{min}$ ), as well as occurrence of the arrhythmias caused by ischemia. A decrease in the number of single ventricular extrasystoles (by 47.5%) in the group of patients with the phenomenon of ischemic preconditioning during a repeated ischemic episode, as compared with the first, which may be due to the antiarrhythmic effect of the phenomenon.

Thus, the method of Holter monitoring can be used as a clinical model of assessment of the antiarrhythmic effect of the phenomenon of ischemic preconditioning in patients with coronary artery disease and the stable angina of functional class II III.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina pectoris, ischemic preconditioning, ventricular premature beats

#### Введение

Впервые феномен ишемического preconditionирования ИП миокарда (ischemic preconditioning) был описан в 1986 г в экспериментальных работах американских ученых С. Мигу и соавт. [1], который проявляется повы-

шением устойчивости миокарда к ишемии после одного или нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии и сохраняется в течение 1-2 часов [2].

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что феномен ИП сопровождается также

антиаритмическим эффектом в виде уменьшения количества злокачественных желудочковых нарушений ритма при повторных эпизодах миокардиальной ишемии [3, 4]. Однако, несмотря на наличие большого числа экспериментальных работ по изучению антиаритмического эффекта феномена ИП, клинические исследования в этом направлении немногочисленны, что определяет актуальность настоящего исследования.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка влияния феномена ишемического прекодиционирования на спровоцированные ишемией нарушения ритма у больных со стабильной стенокардией напряжения с помощью холтеровского мониторирования (ХМ).

## Материалы и методы

В исследование было включено 32 пациента (29 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 39 до 76 лет (средний возраст  $57,4 \pm 1,5$  года) с типичной клиникой стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса. Критериями включения в исследование явились: положительные результаты ТТ в виде ангинозного приступа в сочетании с горизонтальной или косо-нисходящей депрессией сегмента ST на 100 мкВ и более на расстоянии 0,08 с от точки J не менее, чем в двух отведениях стандартной ЭКГ. У всех пациентов был значимый, более 70% просвета артерии по данным коронароангиографии, стенозирующий атеросклероз хотя бы одного из коронарных сосудов.

Бифункциональное ХМ было проведено с использованием системы динамической электрокардиографии «Кардиотехника – 04» (фирма «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия) с регистрацией ЭКГ в трех модифицированных биполярных отведениях ЭКГ, отражающих потенциалы передней (V4), боковой (V6) и нижне-диафрагмальной (V) стенок ЛЖ в течении суток. Анализ записи проводился с использованием программы той же фирмы с распечаткой заключения, «стрендов» и таблиц динамики сегмента ST каждого из отведений и фрагментов ЭКГ.

Все лекарственные препараты, кроме нитроглицерина сублингвально при приступах стенокардии, были отменены за три дня до мониторирования.

Особенностью бифункционального ХМ явилось включение в протокол исследования функциональных дозированных физических нагрузок в виде парных подъемов по лестнице в обычном для каждого больного темпе, но идентичных по уровню выполняемой физической нагрузки, с интервалом времени между ними 20-30 мин.

Анализ данных мониторирования ЭКГ проводили по «стрендам» – суммарным кривым отклонения сегмента ST и ЧСС.

Определяли: количество эпизодов ишемии за сутки, их длительность в с, интервал времени между ними в мин, амплитуду депрессии сегмента ST в мкВ (100 мкВ = 1мм), интеграл смещения сегмента ST в мкВ\*мин, пороговую и максимальную ЧСС во время ишемического эпизода, количество спровоцированных ишемией желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма.

При визуальном анализе «стрендов» пороговую ЧСС определяли в момент начала эпизода смещения сегмента ST.

В анализ включали только диагностически значимые эпизоды горизонтальной или косо-нисходящей депрессии сегмента ST на 100 мкВ и более, имеющие отчетливую связь с двигательной активностью больного (по результатам сопоставления данных мониторирования с дневником пациента), продолжительностью не менее 1 мин и временным интервалом между отдельными эпизодами не менее 1 мин (известное правило «1-1-1») [5,6].

Использовали способ оценки феномена ИП с помощью метода ХМ (патент на изобретение №2170543 «Способ диагностики ишемической предпосылки у больных ишемической болезнью сердца»), разработанный в лаборатории инструментальной диагностики Тюменского кардиологического научного центра.

Обязательным условием отбора эпизодов депрессии сегмента ST для последующего анализа явилась одинаковая максимально достигнутая ЧСС. Эпизоды ишемии миокарда, при которых для купирования приступа пациент принимал нитроглицерин, не анализировались, т.к. не исключалось фармакологическое влияние препарата на результаты исследования.

Оценка и подсчет количества желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма проводился на коротких временных интервалах непосредственно во время эпизодов ишемической депрессии с.СТ с последующим проведением сравнительного анализа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS for Windows, версия 11.5. Показатели представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – стандартная ошибка средней,  $p$  – достигнутый уровень значимости. Гипотезу о нормальности распределения количественных данных проверяли, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних величин с нормальным распределением использовали парный критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального для анализа данных использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

При анализе суточных электрокардиограмм у 32-х больных ИБС, для оценки феномена ИП было отобрано 70 последовательных, диагностически значимых [6] эпизодов депрессии сегмента ST с интервалом времени между эпизодами не более 120 минут (именно такая продолжительность классического феномена ИП была доказана в эксперименте [1]). Из них 34 (48,5%) эпизода сопровождалась приступами стенокардии, спровоцированными физическими нагрузками и отмеченными пациентами в дневнике самочувствия. Остальные 36 (51,4%) эпизодов депрессии сегмента ST были безболевыми.

Интервал времени между двумя последовательными эпизодами депрессии сегмента ST составил от 13 до 108 мин (в среднем  $43,6 \pm 4,1$  мин).

**Таблица 1. Параметры отобранных для анализа эпизодов депрессии сегмента ST, зарегистрированных при проведении ХМ у больных ИБС с наличием феномена ИП. (M±m, n=44)**

Параметры	Эпизоды депрессии ST		p
	1-й	2-й	
Пороговая ЧСС (уд/мин)	98,4±3,3	99,0±2,9	0,508
Длительность ишемии (мин)	9,9±1,1	6,6±0,8	<0,001
Уровень депрессии сегмента ST (мкВ)	258,3±23,5	240,5±24,5	0,030
Интеграл смещения сегмента ST (мкВ*мин)	2688,9±527,9	1842,4±376,7	<0,001

**Таблица 2. Параметры отобранных для анализа эпизодов депрессии сегмента ST, зарегистрированных при проведении ХМ у больных без признаков феномена ИП (M±m, n=26)**

Параметры	Эпизоды депрессии ST		p
	1-й	2-й	
Пороговая ЧСС (уд/мин)	99,3±2,9	102,1±2,8	0,157
Длительность ишемии (мин)	5,1±0,5	6,2±0,5	0,026
Уровень депрессии сегмента ST (мкВ)	239,7±21,1	279,8±26,0	0,015
Интеграл смещения сегмента ST (мкВ*мин)	1371,6±227,2	1897,1±291,5	0,009

Использовали способ оценки феномена ИП с помощью метода ХМ (патент на изобретение №2170543 "Способ диагностики ишемической предпосылки у больных ишемической болезнью сердца", разработанный в НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»).

В соответствии с формулой изобретения, для анализа отбирались по два последовательных эпизода депрессии сегмента ST с измерением их длительности и интеграла смещения. При уменьшении длительности второго эпизода более чем на 1 мин, по сравнению с первым и уменьшении интеграла смещения сегмента ST (мкВ\*мин) при втором эпизоде более чем на 20%, диагностировали наличие феномена ИП.

Все зарегистрированные эпизоды (n=70) были разделены попарно на две группы: с наличием феномена ИП (1-я группа, n=44) и без признаков наличия феномена ИП (2-я группа, n=26).

Параметры отобранных для анализа эпизодов депрессии сегмента ST, зарегистрированных при проведении ХМ у больных ИБС с наличием феномена ИП (первой группы), представлены в таблице 1.

По данным представленной таблицы, у пациентов первой группы достоверно уменьшились параметры мониторингирования, характеризующие миокардиальную ишемию во время второго эпизода депрессии сегмента ST. Уменьшение величины интеграла смещения сегмента ST во время второго эпизода ишемии наблюдалось у всех 22 (100%) пациентов первой группы, из них за счет снижения уровня депрессии сегмента ST в 14 (60,8%) и уменьшения длительности ишемии в 18 (81,8%) случаях, что соответствовало критериям наличия феномена ИП у обследованных нами пациентов [7,8].

Параметры отобранных для анализа эпизодов депрессии сегмента ST, зарегистрированных при проведении ХМ у больных второй группы, представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов второй группы, напротив, параметры, характеризующие миокардиальную ишемию во время второго ишемического эпизода, достоверно увеличились. Увеличение показателя интеграла смещения сегмента ST наблюдалось у 10 пациентов (76,9%), из них в 9 случаях за счет увеличения амплитуды и в 7 случаях за счет увеличения продолжительности эпизода депрессии сегмента ST. У 3-х (23,0%) пациентов величина интеграла смещения сегмента ST не изменилась.

Необходимо отметить, что пороговая ЧСС во время первого и второго эпизодов у пациентов обеих групп не имела достоверных различий (98,4; 99,0 и 99,3; 102,1 уд/мин, соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что характер физической нагрузки во время первого и второго эпизодов был примерно одинаковым у всех обследованных больных, однако феномен ИП проявил себя только в 62,8% случаев.

На следующем этапе подсчитывалось количество наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма у пациентов обеих групп, зарегистрированных во время первого и второго эпизода ишемии.

У пациентов первой группы было выявлено уменьшение количества одиночных ЖЭС с 16,5±6,4 до 8,6±3,8 (p=0,008), зарегистрированных во время второго эпизода ишемии, по сравнению с первым. В одном случае не регистрировалась парная ЖЭС во время второго эпизода. Обнаружено также уменьшение количества одиночных наджелудочковых экстрасистол с 2,3±0,9 до 1,5±0,9 (p=0,20),

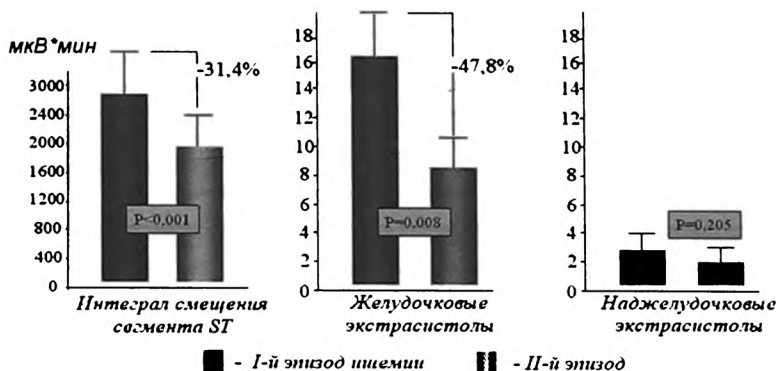


Рис.1. Данные подсчета одиночных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол во время двух отобранных эпизодов ишемии у пациентов с наличием феномена ИП (n=44).

хотя различия не носили статистически значимого характера (рис.).

По данным пациентов второй группы, во время первого и второго эпизода ишемии статистически значимых различий количества одиночных ЖЭ ( $1,6 \pm 0,9$  и  $2,0 \pm 1,1$ ,  $p=0,33$ ) выявлено не было. Однако, отмечена тенденция снижения количества одиночных наджелудочковых экстрасистол ( $1,2 \pm 0,3$  и  $0,6 \pm 0,2$ ,  $p=0,07$ ).

Отсутствие статистически значимых различий количества НЖЭ во время второго ишемического эпизода, по сравнению с первым, в группе пациентов с проявлениями феномена ИП, вероятно, связано с тем, что наджелудочковая эктопическая активность, в отличие от желудочковой, в большей степени возникает на фоне морфо-функциональных изменений миокарда предсердий и меньше связана с поражением КА [9]. Наиболее распространенными нарушениями ритма у больных ИБС являются желудочковые, которые регистрируются в 90-95% случаев [10, 11].

При дальнейшем анализе отобранных ишемических эпизодов нами не было обнаружено корреляционной зависимости параметров ЭКГ, характеризующих выраженность ишемии миокарда, с количеством зарегистрированных ЖНР сердечного ритма во время первого и второго ишемического эпизода ( $r=0,241$   $p=0,164$ ). Это дает возможность предполагать, что меньшее количество ЖНР во время второго ишемического эпизода по сравнению с первым не связано с меньшим уровнем ишемического воздействия, а может быть проявлением именно антиаритмического эффекта феномена ИП.

Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными работами, в которых было показано, что феномен ИП, помимо кардиопротективного, сопровождается также антиаритмическим эффектом, что проявляется уменьшением эпизодов злокачественных желудочковых аритмий при повторных ишемических эпизодах [4,12,13,14]. Необходимо отметить, что в настоящее время имеется большое количество экспериментальных работ, доказывающих антиаритмический эффект феномена ИП у животных различных видов. В то же время клини-

ческие исследования в этом направлении единичны.

Впервые антиаритмический эффект феномена ИП был описан итальянскими учеными V. Pasceru и соавт. [15], показавшими антиаритмический эффект повторных эпизодов транзиторной ишемии миокарда по данным ХМ у пациентов с вариантной стенокардией.

Предположительно клеточные механизмы антиаритмического влияния феномена ИП могут быть связаны с его положительным воздействием на процессы реполяризации желудочков и открытием митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к снижению возбудимости [16,17,18]. Между тем, точные механизмы, лежащие в основе описанного антиаритмического эффекта ИП, остаются до конца не выясненными и требуют дальнейшего изучения.

## Заключение

Таким образом, помимо антиишемического, феномен ИП обладает также антиаритмическим эффектом, который заключается в снижении ишемических и реперфузионных ЖНР.

В настоящем исследовании, обнаруженное нами статистически значимое меньшее количество ЖНР в группе пациентов с наличием феномена ИП во время повторного ишемического эпизода, по сравнению с первым, и отсутствие их динамики в группе без проявлений феномена ИП подтверждает антиаритмический эффект феномена ИП у больных ИБС со стабильной СН.

На основании полученных нами результатов, при расшифровке суточных магнитограмм у больных ИБС рекомендовано проводить анализ ишемических эпизодов с целью выявления и оценки не только антиишемического, но и антиаритмического эффекта феномена ИП. ■

*Нахрина Ольга Юрьевна, н.с. лаборатории инструментальной диагностики, врач отделения функциональной диагностики Тюменского кардиологического научного центра - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Тюменский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».*

г.Тюмень, **Тодосийчук Виктор Викторович**, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики, д.м.н. заведующий отделением функциональной диагностики Тюменского кардиологического научного центра - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Тамский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г.Тюмень, Россия. **Кузнецов Вадим Анатольевич**, профессор, д.м.н., заслуженный деятель

науки Российской Федерации, научный консультант Тюменского кардиологического научного центра - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Тамский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г.Тюмень, Автор, ответственный за переписку — **Тодосийчук Виктор Викторович**, 625026, г.Тюмень, ул. Мельникайте, 111, тел. +7-(3452)-20-09-77, vvt@cardio.tmn.ru

## Литература:

1. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136.
2. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the Myocardium: From Cellular Physiology to Clinical Cardiology. *Physiol. Rev* 2003;4:1113-1151.
3. Ravingerova T., Pancza D., Ziegelhoffer A., et al. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart. *Physiol. Res* 2002;51:109-119.
4. Taggart P., Yellon D. Preconditioning and Arrhythmias. *Circulation* 2002;106:2999-3001.
5. Шестакова Н.В., Шестаков В.А. Методы диагностики преходящей ишемии миокарда у больных ИБС. *Русский медицинский журнал* 1998;6:14:891.
6. Gottlieb S.O. Diagnostic procedures for myocardial ischaemia. *Eur. Heart J* 1996;17:53-58.
7. Li J.J., Huang C.X., Jiang H. et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina. *Angiology* 2003;54:45-50.
8. Tomai F. Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart* 2002;87:99-100.
9. Филиппов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С. и др. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии* 2002;28:29-32.
10. Мазур Н.А. и др. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М 2003;148с.
11. Wu Z.K., Iivainen T, Pehkonen E. et al. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002;106:3091-3096.
12. Hong K., Kusano K.F., Morita H. et al. Involment of Ca(2+) in antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in isolated rat heart. *Jpn. J. Physiol* 2000;50:207-213.
13. Ravingerova T, Pancza D, Ziegelhoffer A. et al. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart. *Physiol. Res* 2002;51:109-119.
14. Vegh A., Parrat J.R. The role of mitochondrial KATP channels in antiarrhythmic effects of ischaemic preconditioning in dogs. *Br J. Pharmacol* 2002;137:1107-1115.
15. Pasceri V, Lanza G.A., Patti G. et al. Preconditioning by transient myocardial ischemia confers protection against ischemia-induced ventricular arrhythmias in variant angina. *Circulation* 1996;94:1850-1856.
16. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. *Русский медицинский журнал* 2003;21:1185-1188.
17. Taggart P., Yellon D. Preconditioning and Arrhythmias. *Circulation* 2002;106:2999-3001.
18. Vegh A., Parrat J.R. The role of mitochondrial KATP channels in antiarrhythmic effects of ischaemic preconditioning in dogs. *Br. J. Pharmacol* 2002;137:1107-1115.