

Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми

В.К. Ташук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, Т.М. Амеліна, М.В. Ташук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кількісна оцінка електрокардіограми, кардіопротекція, стабільна стенокардія, бета-адреноблокатори, аміодарон

У лікуванні серцево-судинних захворювань все частіше застосовують препарати з доведеною метаболічною дією, які нормалізують обмінні процеси в міокарді, безпосередньо пов'язані як з патогенезом ішемічної хвороби серця (ІХС), так і з супутньою гіперактивністю механізмів нейрогуморальної регуляції. Їх використовують у комплексній терапії зі стандартними кардіотропними засобами, що дозволяє підвищити загальну ефективність проведеного лікування, досягти стійкого клінічного ефекту, зменшити частоту виникнення та тривалість ішемічних епізодів [2]. Особливістю цих препаратів є здатність підсилювати енергозберігальну та енергосинтезувальну функції клітин, не впливаючи на центральну гемодинаміку, і таким чином захищати кардіоміоцити.

Дослідження змін показників варіабельності ритму серця (ВРС) та дисперсії інтервалу QT дозволило розробити прогностичні критерії розвитку небажаних подій [5, 6]. Морфологія сегмента ST та інтервалу QT/QTc досліджується в сучасній кількісній оцінці електрокардіограми (ЕКГ) за наявності синдрому ранньої реполяризації та елевації сегмента ST у хворих з гострим інфарктом міокарда, оскільки доведено, що при багатовимірній логістичній регресії значення величини підйому точки J (місце з'єднання комплексу QRS та сегмента ST) незалежно пов'язане з підвищеним ризиком зупинки серця в пацієнтів із синдромом ранньої реполяризації [7, 8].

Мінливість скорочень за оцінки Т-хвиль може мати деякі діагностичні ознаки, які сприя-

ють ідентифікації ІМ [5]. Кількісна оцінка ЕКГ за чотирма параметрами (елевація сегмента ST, депресія сегмента ST, зубець Q, подовження інтервалу QT) перевершує шкалу TIMI щодо виявлення 30-денної ймовірності серйозних несприятливих кардіальних подій з чутливістю 0,709 і специфічністю 0,674 [9].

Мета роботи – оцінити кардіопротективну дію метаболічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця шляхом цифрової обробки стандартної електрокардіограми з дигіталізацією її показників за допомогою власно розробленого програмного забезпечення.

Матеріал і методи

Обстежено 46 пацієнтів, що надійшли в обласний клінічний кардіологічний диспансер м.Чернівці з діагнозом стабільна стенокардія напруження II функціонального класу. Всім їм проведено лікування згідно з уніфікованими протоколами МОЗ України про надання допомоги хворим зі стабільною ішемічною хворобою серця [1] та оцінено ефективність впровадження метаболічної терапії з використанням препаратів аргініну гідрохлориду (тівортін, «Юрія-Фарм», Україна), розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину (тіворель, «Юрія-Фарм», Україна), кверцетину (корвітин, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) та тіотриазоліну («Артеріум», Україна) у зіставленні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) аміодароном (кордарон, Sanofi) і β -адреноблокатором (β -АБ)

бісопрололом (конкор, Takeda, Японія) в умовах гострого тесту з реєстрацією другого відведення стандартної ЕКГ упродовж 30 секунд за допомогою апарата Easy ECG Monitor Prince 180V (Heal Force, КНР) перед використанням досліджуваного препарату та на висоті його дії.

Кількісний аналіз ЕКГ передбачав її дигіталізацію (цифрову обробку) з використанням запропонованої в попередніх роботах власної системи оцінки «Смарт-ЕКГ» з дослідженням стану ВРС шляхом аналізу 30-секундної реєстрації інтервалів RR і дисперсії інтервалу QT [3], змін фази реполяризації на ЕКГ за допомогою кількісної оцінки нахилу сегмента ST (ST slope), визначення спрямування сегмента ST після точки J, кута β° спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації та диференційованого зубця T при комп'ютерному аналізі ЕКГ, побудову першої похідної зубця T з розрахунком показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ; відношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця T до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ) та відношення сусідніх екстремальних значень (ВСЕЗ) на диференційованій ділянці зубця T за абсолютними значеннями за формулою $ВСЕЗ = (V1 - V3) / V1$ згідно із власно розробленим медичним програмним забезпеченням для кількісної оцінки ЕКГ [4].

Статистичне опрацювання отриманих результатів ґрунтується на обрахуванні вибіркового середнього значення, стандартної похибки середнього, визначенні статистичної значущості розбіжностей кількісних параметрів за перевірки «нульової» гіпотези із застосуванням відповідних статистичних методів для нормального та ненормального розподілу, залежних та незалежних вибірок. При використанні двох залежних вибірок та нормального розподілу масивів застосовували парний t-критерій Стьюдента, при розподілі, котрий відрізнявся від нормального, – t-критерій Вілкоксона; для двох незалежних вибірок та нормального розподілу масивів – 2-вибірковий t-критерій Стьюдента, при розподілі, відмінному від нормального, – U-критерій Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

Проведено аналіз кардіопротективної дії метаболічних препаратів на показники ВРС і

дисперсії інтервалу QT (DQT) з оцінкою впливу цих препаратів на зміни фази реполяризації (косовисхідна і косонизхідна депресія та елевація сегмента ST з визначенням кута β° спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу сегмента ST, mV) через 1 с реєстрації) та дослідження показників ВМШ і ВСЕЗ диференційованого зубця T при побудові першої похідної стандартної ЕКГ. Порівнювали ефективність цих препаратів із результатами застосування антиаритмічних препаратів II і III класів згідно з класифікацією Е.М. Vaughan-Williams (β -АБ бісопролол і аміодарон), що широко використовуються для лікування порушень серцевого ритму.

У зіставленні обох препаратів (аміодарону і бісопрололу) за впливом на показники ВРС визначено тенденцію до більш позитивного приросту показника $\Delta\%RR$ -SDNN для β -АБ бісопрололу ($\Delta\% + (13,48 \pm 7,8) \%$) проти БКК аміодарону ($\Delta\% + (5,44 \pm 5,20) \%$, $P=0,6$). Порівнюючи вплив на показники ВРС аміодарону і бісопрололу та кардіопротективної терапії, встановили, що вплив розчину аргініну гідрохлориду ($\Delta\% + 11,56 \%$) був подібним до β -АБ, а розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину ($\Delta\% + 5,64 \%$) – до БКК (рис. 1).

Оцінка змін показника PNN50, як ступеня переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, відображає спрямування до більш суттєвого приросту для аміодарону порівняно з бісопрололом ($\Delta\% + (8,73 \pm 6,50) \%$ та $\Delta\% - (7,22 \pm 5,90) \%$, $P=0,076$), і зміни приросту внаслідок застосування аміодарону відповідають динаміці показника для розчину аргініну гідрохлориду ($\Delta\% + 7,54 \%$), а вплив бісопрололу мав спрямування, подібне до розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину ($\Delta\% - 2,25 \%$), що є втричі більш вираженим (див. рис. 1).

При зіставленні дії обох препаратів виявлено також зменшення у відсотковому відношенні показника дисперсії інтервалу QT ($\Delta\% QT$ -DQT) у групах аміодарону ($\Delta\% - (1,67 \pm 2,9) \%$) та бісопрололу ($\Delta\% - (13,33 \pm 7,8) \%$) зі статистично незначущим, але суттєвим (у 8 разів) переважанням зменшення ($P=0,18$) DQT для останнього, а отже і з ймовірно більш позитивним впливом для β -АБ. Зміни для бісопрололу були спрямованими в одному напрямку з кверцетином ($\Delta\% - 22,5 \%$) і були ще більш вираженими – для тіотриазоліну ($\Delta\% - 40,00 \%$), що із врахуванням ефектів позитивного приросту показника $\Delta\%$

RR-SDNN і зменшення показника дисперсії інтервалу QT ($\Delta\%$ QT-DQT) дозволяє оцінити позитивний медикаментозний ефект запропонованого лікування (див. рис. 1).

Також при порівнянні впливу кардіопротективної терапії та аміодарону і бісопрололу на величину кута β° спрямування сегмента ST і висоту продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації встановлено і ефекти різного ступеня вираження, котрі, однак, мали позитивний вплив на ймовірність розвитку аритмічної смерті (рис. 2).

Вплив аміодарону на величину і спрямування кута β° (ST-slope) був меншим, ніж ефект бісопрололу ($\Delta\%$ $-(3,76 \pm 4,4)$ проти $\Delta\%$ $-(1,03 \pm 2,30)$ % відповідно, $P=0,47$), а отже, аміодарон не прискорював косовисхідну депресію сегмента ST.

У той же час, пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають підвищений показник відношення шансів розвитку аритмічної смерті – 3,14 (95 % довірчий інтервал 1,56–6,30) [10]. Ефект застосування кардіопротективної терапії полягав навпаки у збільшенні величини позитивно спрямованого кута β° (ST-slope) для кверцетину ($\Delta\%$ +2,25), розчину аргініну гідро-

хлориду ($\Delta\%$ +0,86) і тіотриазоліну ($\Delta\%$ +12,11), тим самим перетворюючи звичайну депресію сегмента ST у прискорену косовисхідну форму що, за даними літератури, є ознакою зменшення ризику розвитку аритмічної смерті та зниження ризику дестабілізації ІХС [7, 8] (див. рис. 2).

Щодо впливу застосування аміодарону і бісопрололу на показники першої похідної аналізу зубця T, відзначено позитивний вплив на показник ВМШ з його збільшенням для обох препаратів з незначними тенденційними зміщеннями в напрямку переважання ефекту бісопрололу ($\Delta\%$ $+(0,39 \pm 1,4)$ % та $\Delta\%$ $+(0,44 \pm 1,5)$ %, $P>0,999$), що свідчить про антиішемічний ефект обох препаратів (див. рис. 2), котрий може бути пов'язаним зі зменшенням потреби міокарда в кисні за рахунок зниження периферичного опору та частоти серцевих скорочень, а також збільшення коронарного кровотоку за рахунок прямого впливу на гладенькі м'язи коронарних артерій [2]. У той же час, вплив прийому препаратів кардіопротективної терапії характеризувався різноспрямованими змінами показника $\Delta\%$ ВМШ: позитивним спрямуванням для груп розчину аргініну гідрохлориду ($\Delta\%$ +0,17) і розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину ($\Delta\%$ +0,97) та негативними спрямуваннями для

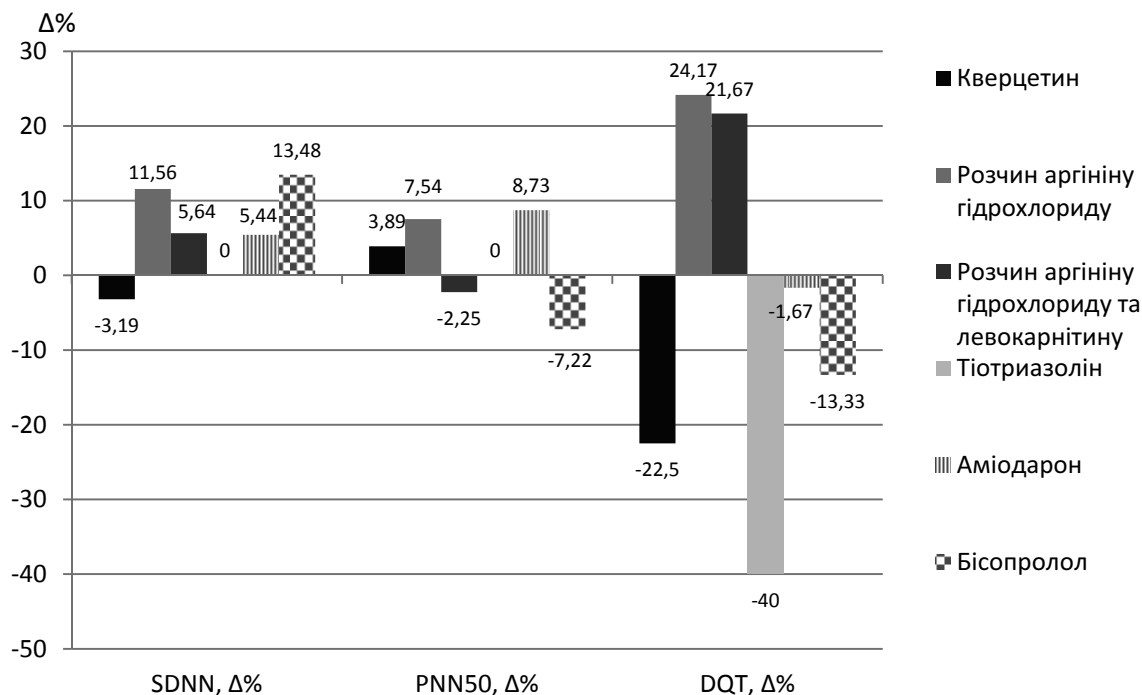


Рис. 1. Порівняння впливу аміодарону і бісопрололу та кардіопротективної терапії (зіставлення вихідних параметрів і їх величин на висоті призначення препаратів) на показники ВРС у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

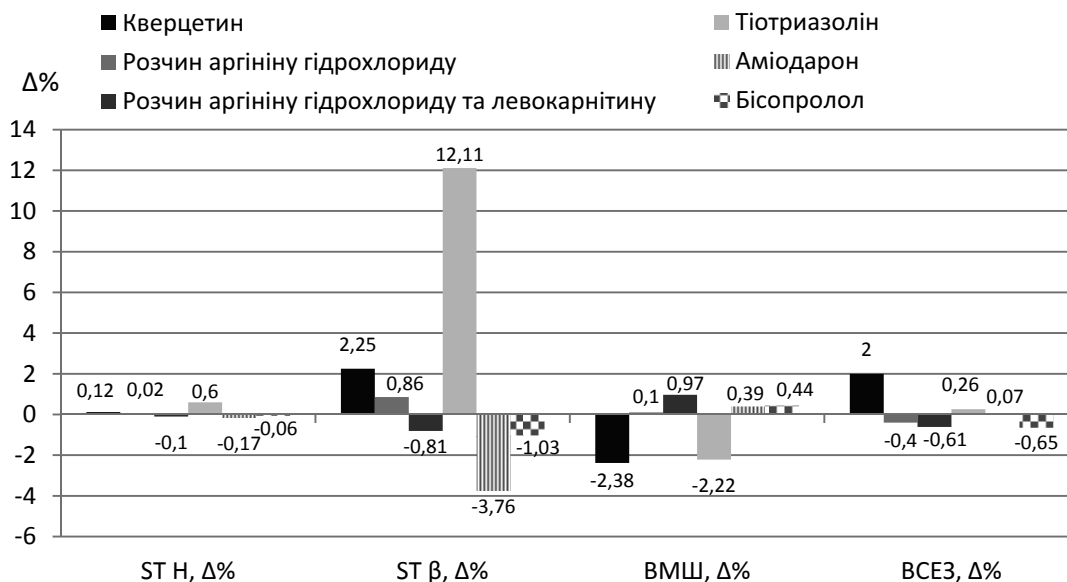


Рис. 2. Порівняння впливу аміодарону і бісопрололу та кардіопротективної терапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на показники першої похідної зубця T та на кут β° спрямування сегмента ST і висоту продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації (у зіставленні вихідних параметрів і на висоті призначення препаратів).

кверцетину ($\Delta\%$ $-2,38$) та тіотриазоліну ($\Delta\%$ $-2,22$) (див. рис. 2).

Тенденції зміни показника $\Delta\%$ ВСЕЗ демонструють його зниження на тлі прийому бісопрололу ($\Delta\%$ $-(0,65 \pm 1,80)$ проти $\Delta\%$ $+(0,07 \pm 0,61)$) на тлі аміодарону, $P > 0,999$) і різноспрямовані зміни для препаратів кардіопротективної терапії, з деяким збільшенням для груп кверцетину ($\Delta\%$ $+2$) і тіотриазоліну ($\Delta\%$ $+2,6$) та зменшенням для розчину аргініну гідрохлориду ($\Delta\%$ $-0,4$) і розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину ($\Delta\%$ $-0,61$) (див. рис. 2).

Висновки

1. Доведена можливість ефективної кількісної оцінки електрокардіограми шляхом її цифрової обробки (дигіталізації) з використанням власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» у хворих зі стабільною стенокардією.

2. При комплексному аналізі впливу препаратів встановлено, що розчин аргініну гідрохлориду та розчин аргініну гідрохлориду та левокарнітину збільшували показник SDNN, а отже, зменшували ризик несприятливих подій при стабільній стенокардії, а також активували парасимпатичний контур, кверцетин і тіотриазолін зменшували дисперсію інтервалу QT у цих хворих, тіотриазолін, кверцетин і розчин аргініну гідрохлориду прискорювали косовисхідну

депресію сегмента ST (ST slope), зменшуючи ризик виникнення ішемічної хвороби серця і збільшуючи антиаритмічний ефект. Встановлено позитивне збільшення відношення максимальних швидкостей на диференційованій електрокардіограмі у разі застосування розчину аргініну гідрохлориду і розчину аргініну гідрохлориду та левокарнітину при стабільній стенокардії, що свідчить про зменшення ризику дестабілізації ішемічної хвороби серця. Бісопролол і аміодарон збільшували показник SDNN, а отже, знижували ризик несприятливих подій при стабільній стенокардії, аміодарон впливав на активацію парасимпатичного контура і менш ефективно діяв на ST slope, ніж бісопролол. Обидва препарати дещо оптимізують показник відношення максимальних швидкостей, а отже, підтримують антиішемічний статус.

3. Кількісна оцінка електрокардіограми з її цифровою обробкою (дигіталізацією) може бути рекомендована для підвищення ефективності індивідуального підходу в лікуванні хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця з об'єктивізацією кардіопротекції.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання статті – В.Т., П.І., М.Т.; огляд літератури, редагування статті – О.П., Т.А.

Література

1. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» // URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/62-stabilna-ishemichna-khvoroba-sertsia>].
2. Свіщенко Є.П., Солобюкова Н.А., Макаров А.А. Метааналіз ефективності та безпеки застосування лікарського засобу Тіотриазолін® при стабільних формах ішемічної хвороби серця // Здоров'я України.– 2016.– URL: <http://health-ua.com/article/4913-metaanaliz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-tiotriazolina-pri-stabi>.
3. Тащук В.К., Іванчук П.Р., Полянська О.С. та ін. Дослідження варіабельності серцевого ритму за власного математичного забезпечення – можливості і перспективи // Бук. мед. вісник.– 2015.– Т. 19, № 3.– С. 182–187.
4. Тащук В.К., Полянська О.С., Іванчук П.Р. та ін. Створення програмного забезпечення для кількісної оцінки змін сегмента ST при електрокардіографії // Клін. та експерим. патол.– 2015.– Т. 14, № 1.– С. 155–164.
5. Baumert M., Porta A., Vos M.A. et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology // EP Europace.– 2016.– Vol. 18, N (6).– P. 925–944. doi.org/10.1093/europace/euv405
6. Hasan M.A., Abbott D., Baumert M., Krishnan S. Increased beat-to-beat T-wave variability in myocardial infarction patients // Biomed. Tech. (Berl).– 2016.– URL: [/j/bmt.eurpub.org/doi/10.1515/bmt-2015-0186](http://bmt.eurpub.org/doi/10.1515/bmt-2015-0186). doi: 10.1515/bmt-2015-0186.
7. Heldeweg M.L., Liu N., Koh Z.X. et al. A novel cardiovascular risk stratification model incorporating ECG and heart rate variability for patients presenting to the emergency department with chest pain // Crit. Care.– 2016.– Vol. 20, № 1.– P. 179.
8. Hisamatsu T., Ohkubo T., Miura K. et al. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease –15-year follow up of the NIPPON DATA90 // Circ. J.– 2013.– Vol. 77, N 5.– P. 1260–1266.
9. 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: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J.– 2018.– Vol. 39, N 2.– P. 119–177. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.

Надійшла 25.06.2018 р.

Кардиопротекция у больных со стабильной стенокардией: анализ цифровой обработки электрокардиограммы

В.К. Тащук, О.С. Полянская, П.Р. Иванчук, Т.Н. Амелина, М.В. Тащук

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Цель работы – оценить кардиопротективное действие метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца путем цифровой обработки стандартной электрокардиограммы с дигитализацией ее показателей с помощью оригинального программного обеспечения.

Материал и методы. Обследовано 46 пациентов с диагнозом стабильная стенокардия напряжения II функционального класса. Всем им проведено лечение согласно с унифицированными протоколами МЗ Украины и оценка эффективности внедрения метаболического звена с использованием препаратов аргинина гидрохлорида, раствора аргинина гидрохлорида и левокарнитина, кверцетина и тиотриазолина по сравнению с блокатором кальциевых каналов амиодароном и β-адреноблокатором бисопрололом в условиях острого теста с регистрацией второго отведения стандартной ЭКГ в течение 30 секунд перед применением исследуемого препарата и на высоте его действия. Цифровую обработку стандартной ЭКГ осуществляли с использованием оригинального программного обеспечения.

Результаты. При комплексном анализе эффектов применения препаратов было установлено, что препараты аргинина гидрохлорида уменьшали риск неблагоприятных событий при стабильной стенокардии, и активировали парасимпатический контур, кверцетин и тиотриазолин – уменьшали дисперсию интервала QT, тиотриазолин, кверцетин и аргинина гидрохлорид ускоряли криволинейную депрессию сегмента ST, уменьшая риск дестабилизации ишемической болезни сердца и увеличивая антиаритмический эффект. Бисопролол и амиодарон увеличивали показатель SDNN, а следовательно снижали риск неблагоприятных событий при стабильной стенокардии, амиодарон способствовал активации парасимпатического контура и менее эффективно влиял на наклон сегмента ST, чем бисопролол, оба препарата несколько оптимизировали показатель отношения максимальных скоростей, а следовательно, поддерживали антиишемический статус.

Выводы. Количественная оценка электрокардиограммы с ее цифровой обработкой (дигитализацией) может быть рекомендована для повышения эффективности индивидуализированного лечения больных острой и хронической ишемической болезнью сердца с объективизацией кардиопротекции.

Ключевые слова: количественная оценка электрокардиограммы, кардиопротекция, стабильная стенокардия, бета-адреноблокаторы, амиодарон.

Cardioprotection in patients with ischemic heart disease evaluated by digital processing of electrocardiogram

V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, P.R. Ivanchuk, T.M. Amelina, M.V. Tashchuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The aim – to evaluate the cardioprotective effect of metabolic therapy in patients with coronary heart disease (ICD) by digital processing of a standard electrocardiogram using original software.

Material and methods. 46 patients with stable angina pectoris of II functional class were examined. In order to determine the cardioprotective effect of metabolic therapy, the results of digital processing of the standard ECG in patients with coronary heart disease were analyzed using original software. with the evaluation of the effect of drugs (tivortin, tivorel, tiotriazoline, corvitine) with antiarrhythmic anticipation, in comparison with the effects of amiodarone and bisoprolol on the main parameters of HRD and dispersion of the QT interval, the angle of inclination of the ST segment and the results of the analysis differentiated T wave. The possibility of an effective quantitative evaluation of the electrocardiogram with its digital processing (digitalization) with the use of its own Smart-ECG software in patients with stable angina pectoris was proven.

Results. In the complex analysis of effects from the use of drugs, it was found that tivortin/tivorel reduced the risk of adverse events with stable angina pectoris and activated parasympathetic contour, corvitine and tiotriazoline – reduced the dispersion of the QT interval, tiotriazoline, corvitine and tivortin, accelerated transient depression of the ST segment – reducing the risk of coronary heart disease and increasing antiarrhythmic effect. Bisoprolol and amiodarone increase the SDNN score and consequently reduce the risk of adverse events with stable angina pectoris, amiodarone stimulates the activation of the parasympathetic contour and less efficiently affects ST slope than bisoprolol, both drugs slightly optimize the ratio of maximum velocities and thus maintain anti-ischemic status.

Conclusions. Quantitative evaluation of the electrocardiogram with its digital processing (digitization) can be recommended for increasing the effectiveness of the individual approach in the treatment of patients with acute and chronic ischemic heart disease with the objectification of cardioprotection.

Key words: quantitative evaluation of electrocardiogram, cardioprotection, stable angina pectoris, beta-blockers, amiodarone.