

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ

Бондарев С.А., Василенко В.С.

ГБОУ ВПО СПб Педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития РФ (194100, СПб, Ул. Литовская д. 2) www.gpma.ru

Решалась задача оценки эффективности медикаментозной коррекции проявлений СКМП ПЭП при помощи средств с антиоксидантным и антигипоксантным эффектом на примере олифена, эффектом нормализации состояния билипидного слоя мембран и обмена липопротеидов на примере симвастатина, эффектом коррекции митохондриального синтеза на примере милдроната при помощи известных функционально-диагностических методов.

Исследование проводилось у 53 пациентов, страдающих стрессорной кардиомиопатией вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения (СКМП ПЭП). В работе использовались препараты с метаболическим эффектом для коррекции нарушений, выявленных у пациентов основной группы с СКМП ПЭП. Ухудшения на фоне использования препаратов не зарегистрировано. Получены данные о высокой эффективности купирования нарушений ритма сердца при применении метаболических средств. Результаты ЭКГ наблюдений подтверждались положительной динамикой в результатах ЭхоКГ с определением диастолической функции и ОЭКТ с ^{99m}Tc-тетрафосмином (Myoview).

Ключевые слова: стрессорная кардиомиопатия, хроническое психоэмоциональное перенапряжение, ЭхоКГ, диастолическая дисфункция, ОЭКТ, экстрасистолия.

APPLICATION OF MEDICINES WITH METABOLIC EFFECT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH STRESS-INDUCED CARDIOMYOPATHY CAUSED WITH CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRAIN

Bondarev S.A., Vasilenko V.S.

SPb pediatric Medical Academy (194100, SPB, Litovskaya st., b.2) www.gpma.ru

The problem of assessing the effectiveness of pharmacological correction of the manifestation of stress-induced cardiomyopathy caused with psychoemotional strain with application of medicine with antioxidant effect, effect of normalization of the bilipid-layer membrane and lipoprotein metabolism, effect of mitochondrial fusion with drugs Olifen, Simvastatin, Mildronat. The 53 patients with stress-induced cardiomyopathy caused with psychoemotional strain were examined. Medicine with metabolic effect were used for correction of impairments in these patients. ECG at rest, Bruce protocol bicycle ergometry, Holter daily monitoring, EchoCG with determination of diastolic dysfunction, cardiac single-photon emission computed tomography (SPECT) with radiopharmaceutical agent Myoview (Nycomed, England) were applied to estimate an efficiency of treatment. It was made a conclusion about efficiency of metabolic medicines-olifen, mildronat, symvastatin in treatment of metabolic impairment of myocardium.

Key words: Stress-induced cardiomyopathy, chronic psychoemotional strain, EchoCG, diastolic dysfunction, SPECT, extrasystolia.

Введение

У лиц, занятых в профессиях с высоким риском хронического психоэмоционального перенапряжения, достаточно часто выявляются те или иные изменения на ЭКГ. Регистрируемые в таких случаях нарушения ритма сердца нередко носят ургентный характер. При этом, у пациентов не выявляется никаких иных причин таких изменений, кроме хронического психоэмоционального стресса с развитием так называемой стрессорной кардиомиопатии [1]. Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения (СКМП ПЭП) является следствием каналопатий различной этиологии, приводящих к метаболическим нарушениям кардиомиоцитов [8]. Такая патология, по литературным данным, встречается от 1 до 11 % случаев всей кардиальной патологии [2]. Однако, при лечении СКМП, развившейся под воздействием психоэмоционального стресса, на сегодняшний день, как правило, рекомендуются лишь полный покой, а в случае возникновения ургентных ситуаций, лишь синдромальные средства [5, 6, 7]. Единый же подход к лечению этого заболевания отсутствует. Сложностью в лечении таких пациентов является затруднение оценки анамнестических данных по причине стремления таких пациентов дизагравировать свое состояние с целью сохранения рабочего места. В связи с этим в основу оценки эффективности лечения должны лечь доступные методы функциональной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. Настоящая работа не может претендовать на рекомендации по лечению, требующие многоцентровых исследований на большом контингенте.

Решалась задача оценки эффективности медикаментозной коррекции проявлений СКМП ПЭП при помощи средств с антиоксидантным и антигипоксантным эффектом на примере олифена, обладающих свойствами нормализации состояния билипидного слоя мембран и обмена липопротеидов на примере симвастатина, коррекции митохондриального синтеза на примере милдроната при помощи известных функционально-диагностических методов.

Материал

Обследовано 3700 мужчин молодого возраста (средний возраст $32,5 \pm 9,5$ года), работающих в профессии машиниста железнодорожного транспорта. На основании углубленного обследования из общего массива были выделены 983 человека с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения на ЭКГ. У 484 из них были диагностированы заболевания ССС. У 53 пациентов в результате углубленного обследования предполагалось развитие СКМП ПЭП, и они составили основную группу обследования. Их средний возраст

составил $32,5 \pm 1,6$ года, стаж работы в профессии машиниста соответствовал средним значениям во всем массиве обследованных лиц ($9,0 \pm 5,0$, $p > 0,05$). Критериями исключения из основной группы были острые и хронические соматические заболевания, злоупотребление алкоголем и курение, повышенная масса тела, известные причины нарушения электролитного баланса организма.

Методы исследования

Пациентам основной группы до и после назначения лечения были выполнены следующие исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, при ВЭМ стресс-тесте по протоколу Брюса, холтеровское мониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000» фирмы «Инкарт».

ЭхоКГ исследование на аппарате «Vingmed Vivid Five» (General Electric) в М- и В-режимах (проводилась оценка размеров и ультразвуковых характеристик структур и полостей сердца), постоянно-волновом и импульсном режимах. Рассчитывалась фракция выброса по Симпсону. Изучалась диастолическая функция левого желудочка сердца с оценкой времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT, мс), времени замедления раннего трансмитрального потока E (Tdec, мс), соотношения скоростей быстрого и медленного трансмитральных потоков крови E/A.

- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (ОЭКТ) на аппарате «ЕСАМ» (GE) в состоянии покоя с радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -тетрафосмином (Myoview) («Nucomed», Англия) 0,23 мг. Анализ результатов ОЭКТ проводился исходя из общепринятых подходов по методике Takina (1998).

- Методы статистического анализа: расчет элементарных статистик; сравнение частот качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера; сравнение количественных показателей в исследуемых группах с использованием критериев Вальда, Манна – Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA; сравнение изучаемых показателей выполнялось с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона (Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., 2002). Для обеспечения устойчивости выводов был использован принцип получения одного и того же смысла p по всему комплексу использованных критериев. При наличии различий указывалось наибольшее значение p из всего применяемого нами комплекса.

Проводимая терапия

Олифен (производство корпорации «Олифен», Россия) применялся в дозе 1 мл 7 % раствора на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно, капельно, медленно со скоростью 20 капель в минуту. *Милдронат* (производство фирмы «Гриндекс», Латвия). Назначался внутривенно, струйно в дозе 20 мл 10 % раствора.

Симвастатин (Зокор) (производство фирмы «Мерк Шарп и Доум Идея», США) назначался в дозе 20 мг в вечернее время вне связи с приемом пищи.

Результаты исследования

По данным ЭКГ покоя у пациентов основной группы преобладающими были нарушения реполяризации в виде двухфазного или отрицательного зубца Т, а также наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. В результате выполнения ВЭМ-стресс-теста данных, свидетельствующих о наличии ИБС, у пациентов основной группы получено не было. Работоспособность оценивались путем расчета максимального потребления кислорода (МПК) на последней ступени нагрузки и составила $7,94 \pm 0,3$ МЕЕ, что находилось в пределах нормальных величин.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота отклонений ЭКГ от нормы по результатам суточного мониторирования в основной группе (n = 53) (M ± m)

ЭКГ-нарушения	Частота, %
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	$32,0 \pm 6,4^*$
Желудочковая экстрасистолия ²	$56,0 \pm 6,5^*$
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии ³	$20,0 \pm 5,5^*$
АВ-блокада ⁴	$9,0 \pm 3,9^*$
СА-блокада	$4,0 \pm 2,7^*$
Желудочковая тахикардия	$2,0 \pm 1,9$
Нарушения процессов реполяризации	$36,0 \pm 6,6$

Примечание. Представленные в таблице отклонения имели следующие сочетания:

¹ * С ЖЭ в 4 случаях (25 %), с ПНЖТ в 4 случаях (23 %), с СА-блокадой в 1 случае (6 %), с АВ-блокадой в 2 случаях (12 %), с НПР в 6 случаях (35 %). ² *С ПНЖТ в 3 случаях (10 %) с СА-блокадой в 2 случаях (6 %), с АВ-блокадой в 3 случаях (10 %), с НПР в 14 случаях (47 %). ³ *С НПР в 2 случаях (18 %). ⁴ *С НПР в 3 случаях (60 %). ⁵ * С НПР в 5 случаях (100 %).

Выявляемые нарушения ритма в основной группе были высоких градаций и в ряде случаев представляли потенциальную опасность для жизни. Желудочковая тахикардия выявлена в 1 случае с частотой 70 в 1 мин в течение 3 мин в дневное время вне связи с нагрузкой. Наджелудочковая тахикардия в основной группе в 7 случаях была представлена пароксизмальной предсердной тахикардией с частотой 120–150 в 1 мин, длительностью от 3 до 5 мин. У 4 пациентов были выявлены пароксизмы фибрилляции предсердий с частотой проведения на желудочки 100–120 в 1 мин. Эпизоды СА-блокады

носили транзиторный характер: наблюдались с частотой от 4 до 15 в сутки в состоянии покоя, длительностью от 1 до 15 мин. У 2 пациентов АВ-блокада была I степени, отмечалась в состоянии покоя в период бодрствования и в период сна с частотой от 5 до 15 эпизодов в сутки в течение 20–30 мин.

При выполнении ЭхоКГ исследования у пациентов основной группы были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции левого желудочка по времени изоволюметрического расслабления левого желудочка – (IVRT=82,0 ± 3,4 мс.) и времени полупадения пика E трансмитрального кровотока (Tdec=210,0 ± 11,8 мс.). Увеличение этих показателей в может свидетельствовать о трофических нарушениях миокарда вследствие стрессорного воздействия [1].

Выполнение ОЭКТ с ^{99m}Tc-тетрафосмином позволило выявить у всех пациентов нарушение захвата РФП миокардом левого желудочка. В большинстве случаев наблюдались умеренные диффузные нарушения захвата в области передней, боковой стенки левого желудочка и его верхушки в диапазоне 45–69 % (69–55 % в 4,7 ± 4,3 секторов и 54–45 % в 1,1 ± 1,7 секторов).

Все пациенты находились в условиях стационара. Препараты с метаболическим эффектом с целью коррекции выявленных нарушений получали 34 человека в утренние часы в течение 14 дней. 11 человек отказались от предоставления своих данных для использования в публикациях. Остальные 8 пациентов отказались от приема препаратов. Эти случаи с согласия пациентов использовались при контроле эффективности применяемых препаратов. Метаболическая коррекция проводилась в утренние часы в течение 14 дней, применялись внутривенные формы олифена и милдроната, пероральная форма симвастатина. Результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика результатов инструментальных исследований у пациентов, получивших терапию (M ± m)*

Показатель	До назначения милдроната	После назначения милдроната	p
Милдронат n=12			
IVRT, мс	81,0 ± 6,5	74,0 ± 6,3	< 0,05
Кол-во секторов с захватом РФП 69-55%	5,80 ± 0,8	11,00 ± 2,1	<0,01
Олифен n=13			
Наджелудочковая экстрасистолия	1449,0 ± 650	835,0 ± 666	< 0,01
Желудочковая	622,0 ± 56	505,0 ± 50	< 0,05

экстрасистолия			
Tdec, мс	201,0 ± 13	260,0 ± 30	< 0,05
Симвастатин n=9			
Наджелудочковая экстрасистолия	51600 ± 1200	6720 ± 245	< 0,01

Примечание: IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка, V_e/V_a — соотношение скоростей пиков E и A кровотока наполнения левого желудочка.

* представлены значения основных показателей, имеющих достоверное различие.

Для СКМП ПЭП характерным оказалось выявление нарушений ритма сердца с помощью метода СМ ЭКГ, нарушение диастолической функции левого желудочка при выполнении ЭХоКГ и нарушения захвата РФП (^{99m}Tc -тетрафосмин) по результатам ОЭКТ сердца.

В терапии СКМП ПЭП оказались эффективными пероральные формы симвастатина, олифена и милдроната, купировавшие описанные проявления.

Олифен оказался эффективным в отношении снижения диастолической дисфункции левого желудочка (до назначения Tdec был равен $201,0 \pm 13\text{мс}$, после назначения – $260,0 \pm 30\text{мс}$, $p < 0,05$). По результатам динамики показателей СМ ЭКГ оценена эффективность олифена для купирования наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии более 800 в сутки. До назначения наджелудочковая экстрасистолия была равна $1449,0 \pm 650$ в сутки, желудочковая – $622,0 \pm 56$. После назначения $835,0 \pm 666$ и $505,0 \pm 50$ за сутки $p < 0,01$ и $< 0,05$, соответственно. Таким образом, олифен был эффективен при купировании наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии.

Статистически значимый положительный результат применения милдроната был получен при анализе диастолической функции левого желудочка методом ЭХоКГ. Имелись достоверные различия по показателю IVRT до и после терапии, то есть нормализация диастолической функции левого желудочка по показателю IVRT.

На фоне применения милдроната было получено значимое улучшение захвата РФП. Это выражалось в увеличении количества секторов с умеренно сниженным захватом РФП. Средние значения количества секторов с захватом РФП в диапазоне 69–55 % на фоне проведенного лечения стали отмечаться значимо чаще (соответственно $5,8 \pm 0,8$ и $11,0 \pm 2,1$, $p < 0,01$).

Применение симвастатина (Зокор) позволило получить значимое снижение частоты наджелудочковой экстрасистолии по результатам СМ ЭКГ (5160 ± 1200 и 672 ± 245 , $p < 0,01$).

В основной группе 8 пациентов не получали метаболической коррекции по причине отказа. Покой, при отказе от лечения, не дал значимых результатов по купированию наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии при СМ ЭКГ или динамике диастолической функции ($p > 0,05$).

Обсуждение

Применение препаратов с метаболическим эффектом у лиц основной группы привело к значимому снижению выраженности желудочковой и предсердной экстрасистолии, диастолической дисфункции миокарда.

При лечении желудочковой и предсердной экстрасистолии по данным СМ ЭКГ эффективной оказалась терапия парентеральными формами олифена и милдроната: для олифена – на достоверном уровне значимости, а для милдроната – на уровне тенденции за счет разброса по частоте этих нарушений ритма. Олифен и милдронат оказались достоверно эффективными в отношении коррекции диастолической дисфункции левого желудочка по показателям Tdec и IVRT. Эффект олифена, вероятнее всего, связан с его антиоксидантным действием на состояние наружной клеточной мембраны кардиомиоцита, а также прямым антигипоксантным свойством [7].

Эффект милдроната, вероятно, достигнут благодаря влиянию на функциональное состояние эндотелия коронарных сосудов с усилением синтеза оксида азота, увеличению продукции АТФ и улучшению возможностей активного выведения ионов кальция из кардиомиоцита [3]. Его действие ярко подтверждается улучшением захвата ^{99m}Tc -тетрафосмина при выполнении ОЭКТ в динамике.

Применение симвастатина также позволило снизить количество наджелудочковых экстрасистол. Влияние симвастатина может объясняться его плеiotропными свойствами, проявляющимися в виде улучшения функции и транспортных свойств эндотелия коронарных сосудов, нормализации содержания холестерина и триглицеридов в липидной части биологической мембраны кардиомиоцита, а также нормализации электролитного баланса в кардиомиоците за счет улучшения транспортных свойств наружной мембраны [4].

Каждый из использованных в настоящей работе препаратов действовал на различные звенья метаболических нарушений миокарда. Однако, для формирования общего подхода к лечению метаболических нарушений в миокарде и их отдаленных последствий под воздействием психоэмоционального стресса требуются пролонгированные многоцентровые исследования с группами препаратов, влияющих на различные звенья этого процесса.

Заключение

По данным ЭКГ, ЭхоКГ и ОЭКТ медикаментозная коррекция СКМП ПЭП с использованием средств с антиоксидантным и антигипоксикантным эффектом, нормализацией обмена липопротеидов и митохондриального синтеза оказалась достоверно эффективна.

Метаболическая терапия (без применения специфических антиаритмических средств) оказалась положительной в отношении купирования нарушений ритма сердца. При лечении желудочковой и предсердной экстрасистолии по данным СМ ЭКГ результативной оказалась терапия парентеральными формами олифена и милдроната, а также таблетированной формой симвастатина.

Положительный результат лечения подтверждается эффективностью олифена и милдроната в отношении коррекции диастолической дисфункции миокарда и улучшения метаболической активности кардиомиоцитов по результатам ОЭКТ сердца.

Список литературы

1. Гаврилова Е. А. Стрессорная кардиомиопатия. Спортивное сердце. / Е. А. Гаврилова. – М.: Советский спорт, 2007. – 200 с.
2. Земцовский Э. В. Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. самостоятельная нозологическая форма или дебют ИБС? / Э. В. Земцовский, Е. С. Вороненко., В. И. Ларионова // Артериальная гипертензия. – Т. 14. – №2. – 2008. – С. 131.
3. Кальвиньш И. Я. Метаболическая терапия: клинические аспекты применения / И. Я. Кальвиньш, Е. Н. Амосова, В. А. Визир, В. Г. Назаренко // Церебро-васкулярная патология – новое в диагностике и лечении: Материалы ... симп. – Судак, 2001. – С. 30–32.
4. Карпов Ю. А. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 4–7.
5. Fragasso G. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure / G. Fragasso, G. Perseghin, F. De Cobelli et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 8. – P. 942–948.
6. Grizzlli G. Physiology of Stress / G. Grizzlli, T. Mitchell. – Jones and Bartlett Publishers, 2007. – 48 p.
7. Maron B. J. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation / B. J. Maron, P. D. Thompson, M. J. Ackerman et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1643–1655.

8. Thiene G. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / G. Thiene, D. Corrado, C. Basso // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 144–146.

Рецензент:

Левина Л.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО СПб Педиатрической медицинской академии Минздрава России, г. Санкт-Петербург.