

Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического preconditionирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде

А.П. Иванов, Т.С. Горностаева, И.А. Эльгардт

Тверская медицинская академия, Тверской кардиологический диспансер. Тверь, Россия

Pre-infarction angina and ischemic pre-conditioning role in coronary reserve protection during early post-infarction period

A.P. Ivanov, T.S. Gornostaeva, I.A. Elgardt

Tver Medical Academy, Tver Cardiology Dispanser. Tver, Russia

Цель. Изучить особенности состояния коронарного резерва у больных в зависимости от наличия до инфаркта миокарда (ИМ) приступов стенокардии и феномена ишемического preconditionирования (ИПК).

Материал и методы. Обследованы 78 больных крупноочаговым ИМ, который чаще (61,5%) развивался на фоне ранее диагностированной ИБС, а у 59% больных имело место ИПК, определявшееся путем повторных нагрузочных тестов и холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

Результаты. Оба механизма ишемической защиты миокарда ассоциируются с лучшей переносимостью физических нагрузок, однако отличаются особенностями в степени выраженности ишемии миокарда. Последняя при ИПК проявляется существенным увеличением числа эпизодов безболевого ишемии миокарда с колебаниями порога ишемии в течение суток. Высказано предположение о роли сосудистого спазма в формировании феномена ИПК у больных, перенесших ИМ, и целесообразности комплексного изучения у них коронарного резерва путем нагрузочного тестирования с параллельным ХМ ЭКГ.

Заключение. Таким образом, ИПК и стенокардия до ИМ оказывают протективное влияние у больных, перенесших ИМ, при этом в формировании ИПК принимает участие вазоспастический компонент.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование, стенокардия до инфаркта миокарда, адаптация к ишемии.

Aim. To study coronary reserve features, in regard to angina attacks prior to myocardial infarction (MI) and ischemic pre-conditioning (IPC) phenomenon.

Materials and methods. In total, among 78 patients with Q-wave MI, previously diagnosed coronary heart disease (CHD) preceded MI in 61.5% of cases. IPC was diagnosed in 59% of the participants, by repeated stress tests and Holter electrocardiogram monitoring (ECG HM).

Results. Both mechanisms of ischemic myocardial protection were associated with better tolerance to physical stress, but had some differences in myocardial ischemia severity. In IPC, myocardial ischemia was characterized by substantial increase in painless ischemic episode rates, with circadian variation in ischemic threshold. Vasospasm might play a role in IPC phenomenon development among MI patients. Therefore, complex study of coronary reserve in such patients, by stress testing with parallel ECG HM, is necessary.

Conclusion. IPC and pre-MI angina have protective effects in MI patients. Vasospastic component plays a role in IPC development.

Key words: Ischemic preconditioning, angina prior to myocardial infarction, ischemic adaptation.

В последнее время внимание исследователей все чаще привлекают возможности адаптации миокарда к ишемическому повреждению — феномен ишемического preconditionирования (ИПК), существование которого

доказано в экспериментальных [1,2] и клинических [3-5] исследованиях. В частности показана его роль в снижении степени выраженности приступов стенокардии [6], улучшении качества жизни [7], в т.ч. у больных, перенесших

инфаркт миокарда (ИМ). В ряде исследований изучалось протективное значение предшествующей ИМ стенокардии как фактора, улучшающего уровень коронарного резерва [8,9]. Однако сопоставление указанных механизмов защиты миокарда с его более значимым повреждением в литературе не прослеживается, что требует детального изучения.

Материал и методы

На амбулаторном этапе реабилитации обследованы 78 больных, преимущественно мужчин ($n=59$; 75,6%), в возрасте 41–65 лет (средний возраст $54,6 \pm 7,2$), перенесших первый в жизни крупноочаговый ИМ. В большинстве случаев ($n=48$; 61,5%) ИМ развился на фоне ранее диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС), проявлявшейся приступами стенокардии – I группа, у остальных ИМ был первым проявлением ИБС – II группа. Среди пациентов с приступами стенокардии до ИМ у 39 (81,2%) заболевание протекало в форме острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии), а у 9 (18,8%) пациентов стенокардия имела стабильное течение.

Наличие феномена ИПК определяли при велоэргометрии (ВЭМ) с параллельной оценкой результатов холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), когда у больных с признаками ишемии миокарда при первичном нагрузочном тестировании, не требовавшими применения медикаментов для купирования (обязательное условие для включения в исследование), в последующем ВЭМ осуществлялась трижды с интервалом в четверть часа при постоянном ХМ ЭКГ, аналогично описанному ранее способу [10,11].

Степень выраженности ишемии миокарда, а, следовательно, косвенная оценка уровня коронарного резерва, определялась по результатам ХМ ЭКГ с раздельным анализом «болевых» и «немых» эпизодов в течение суток наблюдения [12,13] и сопоставлялась с толерантностью к физическим нагрузкам (ТФН) при ВЭМ [14,15].

Полученные результаты заносились в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывались с помощью прикладных для Windows 98 статистических программ с использованием критерия t Стьюдента [16].

Результаты

Проведенное нагрузочное тестирование во всех случаях дало положительный результат

ВЭМ, что являлось одним из критериев включения в настоящее исследование. Ишемические изменения на ЭКГ зафиксированы в 100% случаев, тогда как развитие типичного стенокардитического болевого синдрома имело место у 52 (66,6%) пациентов. У остальных 26 (33,7%) больных при ВЭМ диагностирована безболевого ишемия миокарда (ББИМ). Обращает на себя внимание, что ББИМ при ВЭМ чаще регистрировалась в случаях развития ИМ на фоне полного здоровья ($n=14$; 46,7%) и существенно реже при наличии приступов стенокардии до ИМ ($n=12$; 25,0%; $p<0,01$). Вместе с тем ББИМ оказалась более характерной для нестабильного течения ИБС до ИМ ($n=11$; 28,2%) и наблюдалась только в 1 случае при стабильном варианте стенокардии в прединфарктном периоде.

Показатели ВЭМ при обследовании больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия у них предшествующей стенокардии, представлены в таблице 1.

Как следует из полученных данных, пациенты с ИБС, существовавшей до ИМ, отличались от больных, у которых ИМ явился первым клиническим проявлением заболевания, более высоким двойным произведением (ДП) в 1,61 раза ($p<0,001$) и существенно меньшей выраженностью ишемии миокарда, характеризующейся уровнем суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ – в 1,77 раза ($p<0,05$); различия по уровню пороговой нагрузки отсутствовали. В свою очередь, сопоставление результатов ВЭМ в зависимости от стабильной / нестабильной стенокардии, предшествовавшей ИМ, показало более высокую (в 1,41 раза) в первом случае ТФН и достоверно большее у них значение ДП – в 1,36 раза (оба $p<0,001$), тогда как уровень суммарной депрессии сегмента ST существенно не различался.

Таблица 1

Результаты ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от предшествующей ему стенокардии ($M \pm m$)

Показатели	Стенокардия до ИМ			ИМ без предшествующей стенокардии ($n=30$)	Р	Р'
	Всего ($n=48$)	В т.ч. нестабильная ($n=39$)	В т.ч. стабильная ($n=9$)			
Пороговая нагрузка (Вт)	$132,1 \pm 6,7$	$102,4 \pm 3,7$	$144,1 \pm 4,1$	$118,3 \pm 5,9$	$>0,05$	$<0,001$
ДП (усл. ед.)	$287 \pm 7,8$	$214 \pm 5,1$	$292 \pm 4,8$	$176 \pm 7,3$	$<0,001$	$<0,001$
Суммарная депрессия сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ (мВ)	$0,44 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,10$	$0,38 \pm 0,78$	$0,78 \pm 0,09$	$<0,05$	$>0,05$

Примечание: р – достоверность различий у больных с наличием стенокардии до ИМ в целом и без стенокардии в анамнезе; р' – достоверность различий в зависимости от стабильной или нестабильной стенокардии до ИМ.

В результате повторных нагрузочных проб, выполненных с интервалами в четверть часа, у 46 (59%) больных, перенесших ИМ, обнаружено повышение ТФН и уменьшение суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях, что позволило диагностировать у них феномен ИПК. ИПК чаще имело место у пациентов с предшествующей ИМ стенокардией ($n=37$; 77,1%) и достоверно реже в случаях развития ИМ на фоне полного здоровья ($n=9$; 30%; $p<0,01$). Одновременно он наблюдался у 4 (44,4%) пациентов со стабильным течением ИБС до ИМ и у 33 (84,6%; $p<0,001$) больных с нестабильной стенокардией, предшествовавшей ИМ.

Показатели исходной ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия у них феномена ИПК, в случаях предшествующей ИМ стенокардии и при развитии ИМ на фоне полного здоровья, представлены в таблице 2.

Наличие ИПК ассоциировалось с лучшей переносимостью ФН, когда ТФН при ИПК оказалась выше в 1,14 раза ($p<0,01$), большими значениями ДП в 1,36 раза ($p<0,001$) и достоверно меньшим уровнем ишемии миокарда, определяемой по суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ в 1,86 раза ($p<0,05$).

В свою очередь, достоверные различия между обследованными с наличием / отсутствием приступов стенокардии до ИМ имели место только по уровню ДП, оказавшегося существенно выше у больных, перенесших ИМ, с предшествовавшей ему стенокардией с феноменом ИПК в 1,15 раза ($p<0,001$), тогда как ТФН и выраженность ишемии миокарда в данном случае варьировали несущественно. При этом необходимо

отметить, что не отмечено каких-либо особенностей ТФН и выраженности ишемии миокарда при наличии феномена ИПК у больных с предшествующей ИМ стенокардией в зависимости от ее стабильности в прединфарктом периоде.

Наряду с описанными выше особенностями ишемии миокарда, диагностируемой при нагрузочном тестировании, в исследовании зафиксированы изменения в ее суточной характеристике в ходе ХМ ЭКГ, которое осуществлялось во всех случаях параллельно с ВЭМ. Результаты сопоставления показателей ХМ ЭКГ у обследованных больных представлены в таблице 3.

Больные, перенесшие ИМ, без феномена ИПК и предшествующей стенокардии в отличие от изолированно существующего ИПК, отличались существенно большей суммарной длительностью ишемии в течение суток — в 1,78 раза ($p<0,05$). В свою очередь эти различия оказались выраженнее у пациентов с комбинацией ИПК и предшествующей ИМ стенокардией — разница в 2,62 раза ($p<0,01$). Указанные больные достоверно различались и по количеству эпизодов ишемии миокарда в течение суток: при наличии ИМ без феноменов защиты больше в 2,61 раза ($p<0,001$). Одновременно с этим отсутствовали какие-либо особенности у больных с приступами стенокардии до ИМ.

Однако сопоставление степени выраженности защиты миокарда при комбинации ИПК с имевшейся до ИМ стенокардией с изолированным ИПК, либо только с наличием до ИМ приступов стабильной стенокардии показало, что в случае такого сочетания различия касались исключительно суммарной длительности

Таблица 2

Результаты ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия феномена ИПК и/или предшествующей ему стенокардии ($M \pm m$)

Группы обследованных	Показатели		
	Пороговая нагрузка (Вт)	ДП (усл. ед.)	Суммарная депрессия сегмента ST в 6 грудных отведениях (мВ)
ИПК есть ($n=46$)	146,6 $\pm$ 4,9	272,1 $\pm$ 7,1	0,42 $\pm$ 0,11
ИПК нет ($n=32$)	128,6 $\pm$ 3,7	199,3 $\pm$ 6,8	0,78 $\pm$ 0,09
P	<0,01	<0,001	<0,05
ИПК при предшествующей ИМ стенокардии ($n=37$)	141,1 $\pm$ 5,1	281,3 $\pm$ 5,7	0,49 $\pm$ 0,08
ИПК без предшествующей ИМ стенокардии ($n=9$)	137,8 $\pm$ 3,9	244,4 $\pm$ 6,1	0,42 $\pm$ 0,09
P'	>0,05	<0,01	>0,05

Примечание: p — различия в зависимости от наличия ИПК; p' — различия в зависимости от наличия ИПК и предшествующей ИМ стенокардии.

Таблица 3

Результаты ХМ ЭКГ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия или отсутствия ИПК и предшествующей ИМ стенокардии (М±м)

Группы наблюдения	Показатели ХМ ЭКГ		
	Количество эпизодов ишемии	В т.ч. безболевых	Суммарная длительность ишемии (мин)
Больные без феномена ИПК и предшествующей ИМ стенокардии (n=24)	8,1±1,2	6,3±1,6	38,2±6,4
Больные с феноменом ИПК (n=46)	5,8±1,7	4,7±0,9	21,4±2,8*
Больные с предшествующей ИМ стенокардией без феномена ИПК (n=48)	5,6±1,5	5,2±1,3	31,1±4,1
Больные с предшествующей ИМ стенокардией и с феноменом ИПК (n=37)	3,1±0,3***	2,9±0,6	14,6±1,2
Р	>0,05	>0,05	>0,05
Р'	>0,05	>0,05	<0,05
Р''	>0,05	>0,05	<0,01

Примечание: Р — достоверность различий между больными с ИПК и со стенокардией, предшествовавшей ИМ; Р' — достоверность различий между больными с ИПК и предшествующей ИМ стенокардией и с изолированным ИПК; Р'' — достоверность различий между больными с ИПК и предшествующей стенокардией и с изолированной стенокардией до ИМ. Звездочками отмечены различия между всеми группами обследованных и лицами без феноменов ишемической защиты (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

ишемии миокарда, которая оказалось в 1,46 раза меньше, чем при наличии только ИПК ($p < 0,05$) и в 2,13 раза ($p < 0,01$), чем при изолированной стенокардии до ИМ.

Обращает на себя внимание более частое явление при ХМ ЭКГ в условиях наличия феномена ИПК факта колебаний порогов ишемии миокарда, что имело место у 29 (63%) обследованных, тогда как при наличии приступов стенокардии до ИМ — только в 5 (10,4%) случаях ($p < 0,01$). Одновременно с этим в сравниваемых группах отмечены достоверные различия в величинах колебаний частоты сердечных сокращений (ЧСС) в момент развития ишемии миокарда, которые составили при ИПК и стенокардии до ИМ $38,4 \pm 4,1$ и $14,9 \pm 2,7$ уд/мин соответственно ($p < 0,001$).

На основании проведенного комплексного, клинко-инструментального обследования обнаружено, что у большинства больных, перенесших ИМ, степень выраженности ишемии миокарда соответствовала I функциональному классу (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов стабильной стенокардии (n=57; 73,1%), II ФК имел место в 15 (19,2%) случаях, и только у 6 (7,7%) больных определен III ФК стенокардии. В группах больных, перенесших ИМ, без феноменов ишемической защиты средний ФК составил $1,76 \pm 0,12$; при ИПК — $1,14 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), а при наличии

стенокардии до ИМ — $1,98 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). При этом выраженность ишемии миокарда в последнем случае оказалась в 1,74 раза выше, чем при наличии феномена ИПК ($p < 0,001$).

Обсуждение

В последнее время не вызывает сомнения факт наличия адаптационной защиты миокарда от его дальнейшего повреждения [17]. При этом, как правило, обсуждаются два варианта — наличие стенокардии (хронической ИБС) до развития ИМ [18] и феномен ИПК [3-5]. Однако особенности этих явлений у больных в постинфарктном периоде окончательно не установлены.

Согласно настоящему исследованию, оба обсуждаемых механизма существенно улучшают ТФН и характеризуются достоверным уменьшением суммарной депрессии сегмента ST, большим уровнем ДП, косвенно характеризующим адекватность снабжения миокарда кислородом и потребности в нем [19]. Оптимизация показателей теста с ФН оказалась более выраженной при наличии стабильного течения стенокардии до развития ИМ, чем в случаях нестабильной стенокардии.

Достоверно выше уровень ДП оказался при комбинации ИПК и стенокардии, предшествовавшей ИМ, что, вероятно, свидетельствует о лучшей адаптации таких пациентов к ФН.

По данным ХМ ЭКГ оба обсуждаемых механизма адаптационной защиты имеют некоторые особенности. Наличие феномена ИПК ассоциируется с учащением случаев колебания порога ишемии миокарда в течение суток; различия между максимальной и минимальной ЧСС в момент развития ишемии миокарда в случаях ИПК оказались существенно выше, чем при наличии стенокардии до ИМ. Возможно, что этот факт демонстрирует повышение роли вазоспастических реакций у больных, перенесших ИМ, имеющих ИПК [20,21].

Одновременно с этим необходимо отметить, что включение в адаптационную защиту обоих механизмов наиболее благоприятно снижает выраженность ишемии миокарда в течение суток. Все это в итоге существенно снижает ФК стабильной стенокардии у больных в постинфарктном периоде.

Обращает на себя внимание тот факт, что наличие стенокардии до ИМ ассоциируется с более высоким ФК стенокардии, чем феномен ИПК. Возможно, что этот механизм адаптационной защиты более характерен для пациентов, перенесших ИМ, с меньшими функциональными резервами коронарного кровотока, что отмечалось ранее при различном уровне стенозирования коронарных артерий [22].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о протективном значении ИПК и предшествующей ИМ стенокардии в отношении резервов коронарного кровообращения, механизмы которого могут существенно различаться. При обследовании больных в постинфарктном периоде с наличием ишемии миокарда, развивающейся при ФН, вполне оправданы повторные ВЭМ с анализом измененный сегмента ST в ходе ХМ ЭКГ.

Литература

1. Коркина О.В., Хаткевич А.Н., Капелько В.И., Рууге Э.К. Функциональная активность митохондрий и генерация свободных радикалов кислорода в митохондриях после длительной ишемии миокарда: влияние ишемической предпосылки. Кардиология 2001; 6: 41-5.
2. Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM, et al. Opioid effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. Basis Res Cardiol 2000; 95: 1-10.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Дж., Стефано Дж. Феномен повышенной устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов. Вест аритмол 2002; 26: 77-90.
4. Сидоренко Г.И., Гурин А.В. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 10: 4-16.
5. Opie LH. Preconditioning and metabolic antiischemic agents. Eur Heart J 2003; 24: 1854-6.
6. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Morban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. JACC 2000; 35: 514-8.
7. Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П. и др. Преходящая ишемия миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца: сравнение различных признаков и методов выявления. Кардиология 2000; 11: 9-12.
8. Долженко М.Н. Влияние феномена адаптации к ишемии на нестабильность миокарда и состояние вегетативной нервной системы у больных с постинфарктной ишемией миокарда. Вест аритмол 2000; 16: 32-5.
9. Saif SR, Rajendra HM, Wang Y, et al. Effects of age on the Quality of Care Provided to older patients with acute myocardial infarction. Am J Med 2003; 114: 307-15.
10. Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н., Капелько В.И., Рууге К.Э. Защитный эффект ишемической предпосылки (прекондиционирования): влияние длительности ишемии. Кардиология 1998; 5: 4-8.
11. Kay P, Kittelson J, Stewart RA. Relation between duration and intensity of first exercise and «warm-up» in ischemic heart disease. Heart 2000; 83: 17-21.
12. Орлов В.А., Урусбиева Д.М. Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным. РКЖ 2003; 5: 89-98.
13. Beller GA. Noninvasive diagnosis of ischemia heart disease. In: Cardiology. Eds MH Crofword, JA DiMarco. London. Mosby 2001; 2.3.1.-2.3.10.
14. Болотников А.Г., Валеева Р.М. Возможности комбинированного теста — холтеровского мониторирования и велоэргометрии для диагностики ИБС. Вест аритмол 2002; 27: 17-8.
15. Fletcher GA, Balody GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1694-740.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
17. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. JACC 2003; 41: 159-68.
18. Коган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеева Г.В. Влияет ли предшествующая инфаркту миокарда стенокардия на его размер, лечение и прогноз? Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии. Кардиология 1998; 9: 60-4.
19. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
20. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. Москва «Медпрактика» 1998; 208 с.
21. Шубик Ю.В. Оценка эффективности и безопасности лечения аритмий с помощью холтеровского мониторирования. Вест аритмол 2002; 26: 43-8.
22. Picano E on behalf of the PISA (Persantin in Atable Angina) study Group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Eur Heart J 2001; 22: 1785-93.

Поступила 18/03-2005