

УДК 616.127-07

## МОНИТОРИНГ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И НИТРОГЛИЦЕРИНА

С.Е. Козырецкий, В.А. Семенов

*Ульяновский государственный университет*

Статья содержит результаты мониторинга функционального состояния миокарда во время терапии с использованием пентоксифиллина и нитроглицерина. Анализ дисперсии ЭКГ-сигнала использован как метод динамического исследования функционального состояния миокарда.

**Ключевые слова:** дисперсия ЭКГ-сигнала, пентоксифиллин, нитроглицерин, ишемическая болезнь сердца, стандартное отклонение, пульсоксиметрия.

**Введение.** Внедрение методики дисперсионного картирования в клиническую практику ознаменовало появление в руках врачей одной из наиболее чувствительных методик диагностики состояния миокарда, в основе которой лежал новый принцип анализа ЭКГ-сигнала, а именно анализ дисперсии низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала на определенных временных интервалах цикла PQRSST [5; 7]. Дисперсионное картирование способно выявить субклинические (т.е. не проявляющиеся клинически) изменения миокарда, повышающие тем не менее риск фатальных осложнений (например угрожающих аритмий) [5].

Дисперсионное картирование – ценная скрининговая методика [5; 7]. Ряд авторов [3; 5; 7] указывает на значимость разнородности интегральных показателей при нескольких исследованиях функциональной негетомогенности миокарда. Однако в современной литературе отсутствуют данные о динамическом влиянии внутривенно вводимых препаратов на дисперсионные характеристики миокарда. Также отсутствуют данные о корреляции между данными дисперсионного картирования и данными других методов, позволяющих вести мониторинг состояния пациентов, например данными пульсоксиметрии.

В процессе лечения препаратами, влияющими на метаболизм миокарда, мониторинг функционального состояния миокарда

на сегодняшний день может быть одной из наиболее перспективных методик функциональной диагностики. В данном исследовании впервые представлены данные мониторинга функциональной негетомогенности миокарда с одновременным исследованием сатурации крови кислородом под влиянием вазоактивных препаратов и сформулированы представления о целесообразности учета данных дисперсионного картирования при назначении лекарственных препаратов.

**Цель исследования.** Определить ценность методики дисперсионного картирования у больных, получающих внутривенные инфузии лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм миокарда.

**Задачи:**

- определить влияние на функциональную негетомогенность миокарда внутривенных инфузий нитроглицерина;
- определить влияние на функциональную негетомогенность миокарда внутривенных инфузий пентоксифиллина;
- выявить наличие корреляционной связи между данными пульсоксиметрии и данными дисперсионного картирования.

**Материалы и методы.** В исследование включены 27 больных кардиологического отделения, разделенные на две группы:

- 1) 15 пациентов в среднетяжелом состоянии, в плановом порядке получавшие в/в инфузии нитроглицерина с коронаролитиче-

ской целью [4; 6]: 10 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $65,8 \pm 10,0$  лет. У всех больных были установлены диагнозы «ишемическая болезнь сердца» (в т.ч. у 3 больных – «острый инфаркт миокарда»), «артериальная гипертензия» и «хроническая сердечная недостаточность»;

2) 12 пациентов в относительно удовлетворительном состоянии, в плановом порядке получавшие в/в инфузии пентоксифиллина с целью улучшения мозгового и периферического кровообращения [1]: 7 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $66,5 \pm 9,2$  лет. У всех больных были установлены диагнозы «артериальная гипертензия» и «хроническая сердечная недостаточность», у 10 больных (90,9 %) – «ишемическая болезнь сердца».

В обеих группах больные получали терапию дезагрегантами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фактора. Каждому больному через 4 часа после приема препаратов и через 2 часа после приема пищи проводилось дисперсионное картирование аппаратом Карди 2/4 (ЭК-9Ц-01-«КАРД») с программным обеспечением КардиоВизор-06с в динамике по 15 исследований функциональной негомогенности миокарда с временем экспозиции 30 секунд. Все исследования повторялись на фоне внутривенной капельной инфузии 1 мл 1 % раствора нитроглицерина, разведенного в 200 мл физиологического раствора (в первой группе) и 5 мл пентоксифиллина, разведенного в 200 мл физиологического раствора (во второй группе).

В первой группе параллельно с проведением дисперсионного картирования исследовалось насыщение крови кислородом методикой пульсоксиметрии; 15 интегральным показателям «Миокард» у каждого больного соответствовали 15 показателей сатурации (насыщения) крови кислородом.

Во второй группе инфузии пентоксифиллина проводились при клинической стабилизации стенокардии.

У каждого больного определялось минимальное (min), среднее (ср) и максимальное (max) значение интегрального показателя «Миокард», а также параметр «интервал» (max-min) и стандартное отклонение показателя «Миокард» (сигма). Оценка различий данных показателей до и во время в/в инфузии препаратов в обеих группах оценивалась по тесту Стьюдента и тесту Уилкоксона. Достоверными считались различия с  $p < 0,05$ .

У каждого больного оценивались различия между средними значениями показателя «Миокард» по тесту Стьюдента и тесту Уилкоксона. Достоверность разнородности распределений показателя «Миокард» у некоторых больных оценивалась по тесту Фишера [2]. Достоверными считались различия с  $p < 0,05$ .

У каждого пациента в первой группе оценивалась корреляция между показателями «Миокард» и показателями насыщения крови кислородом до и во время инфузии нитроглицерина. Использовались коэффициент Бравэ-Пирсона ( $r$ ) и непараметрический коэффициент гамма ( $\gamma$ ) [2]. Достоверными коэффициенты  $r$  и  $\gamma$  считались при  $p < 0,05$ . Определялся также коэффициент детерминации ( $r^2$ ) для оценки доли наблюдений, описываемых полученным коэффициентом корреляции.

Статистическая обработка проводилась с помощью статистических пакетов Statistica v6.0 и Excel.

**Результаты.** В обеих группах больных при оценке достоверности различий минимальных (min), средних (ср) и максимальных (max) показателей негомогенности миокарда, а также достоверности различий стандартных отклонений (сигма) и интервалов max-min показателей функциональной негомогенности миокарда по тесту Стьюдента и тесту Уилкоксона до и во время в/в инфузий нитроглицерина и эуфиллина – достоверных различий не выявлено (рис. 1, 2).

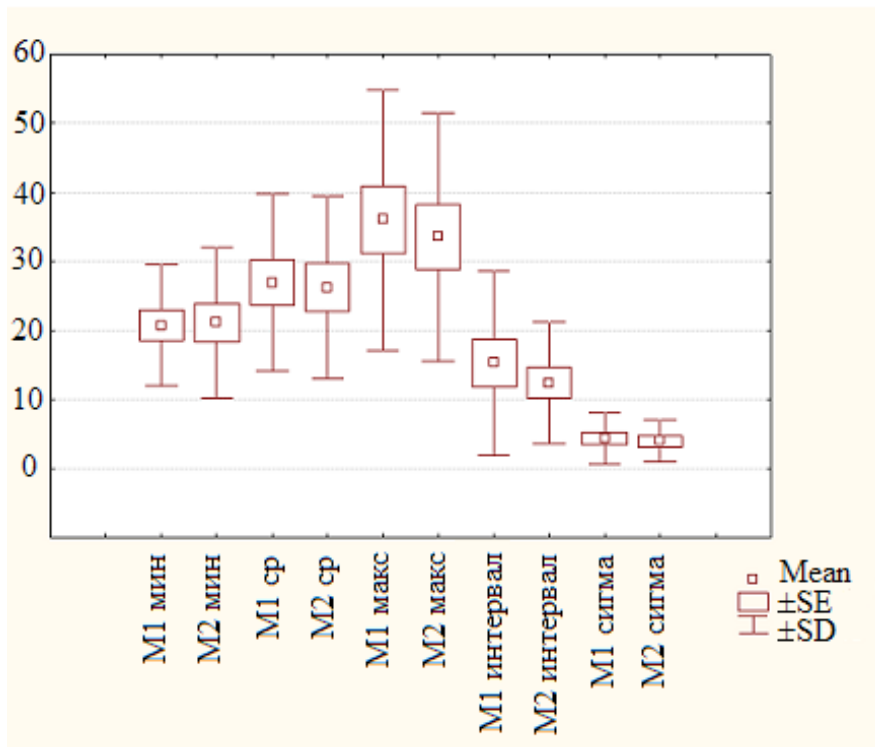


Рис. 1. Изменение параметров показателя «Миокард» до в/в инфузии нитроглицерина (M1) и во время в/в инфузии нитроглицерина (M2)

Примечание. Mean – среднее, SE – стандартная ошибка, SD – среднеквадратичное (стандартное) отклонение.

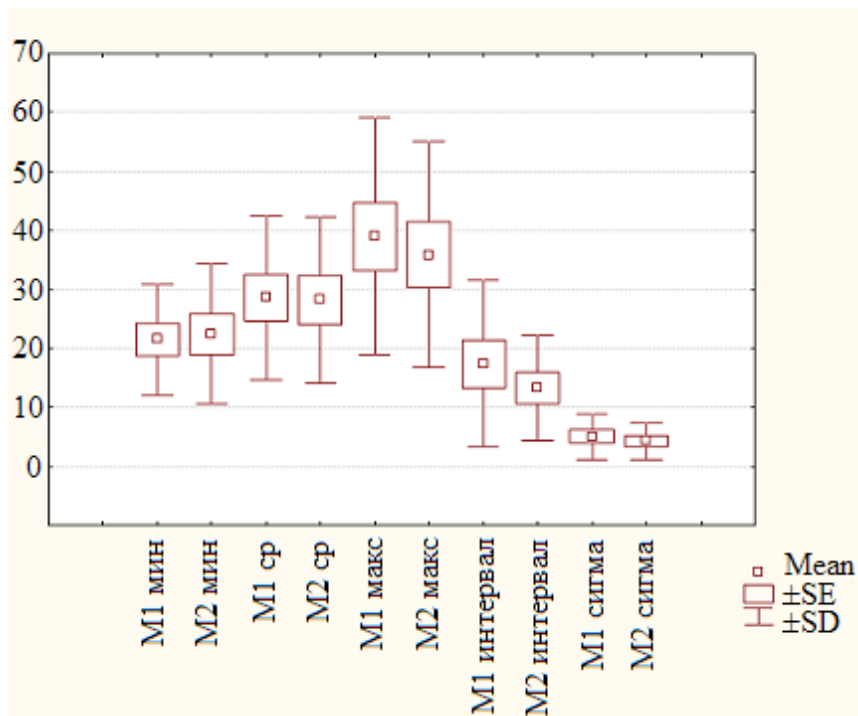


Рис. 2. Изменение параметров показателя «Миокард» до в/в инфузии пентоксифиллина (M1) и во время в/в инфузии пентоксифиллина (M2)

Примечание. Mean – среднее, SE – стандартная ошибка, SD – среднеквадратичное (стандартное) отклонение.

Однако у некоторых больных, получавших в/в инфузии нитроглицерина, ( $n=15$ ), получены следующие результаты. У 3 больных (20 %) отмечено достоверное снижение среднего значения показателя «Миокард» по тестам Стьюдента и Уилкоксона. Достоверное увеличение среднего значения показателя «Миокард» отмечено у 3 больных (20 %) по тесту Стьюдента, по тесту Уилкоксона – у 2 (13,33 %) больных. По тесту Фишера у 2 больных (13,33 %) отмечено увеличение стандартного отклонения, у 3 больных (20 %) – снижение стандартного отклонения (при этом изменение стандартного отклонения не всегда соответствовало изменению средних значений). У большинства больных (9 больных – 60 % по тесту Стьюдента; 10 больных – 66,66 % по тесту Уилкоксона; 10 больных – 66,66 % по тесту Фишера) значимого отклонения показателя «Миокард» не обнаружено.

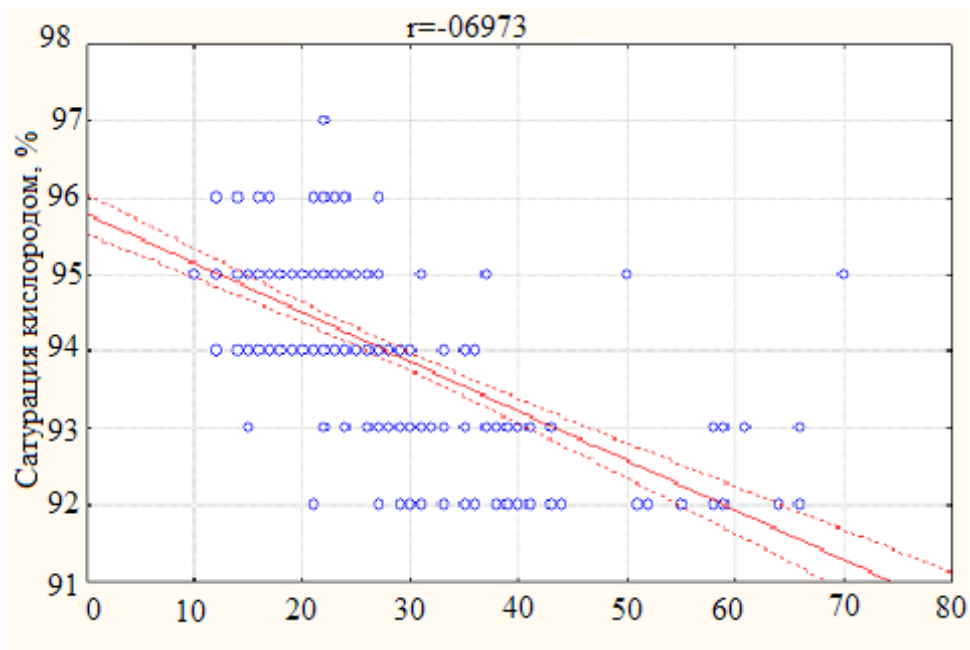
У некоторых больных, получавших в/в инфузии пентоксифиллина, ( $n=12$ ); получены следующие результаты. У 4 больных (33,33 %) отмечено достоверное снижение среднего значения показателя «Миокард» по тесту Стьюдента, по тесту Уилкоксона – у 3 (25 %) больных. Достоверное увеличение среднего значения показателя «Миокард» отмечено у 4 больных (33,33 %) по тесту Стьюдента; по тесту Уилкоксона – у 3 больных (25 %). По тесту Фишера у 2 больных (16,66 %) отмечено увеличение стандартного отклонения, у 3 больных (25 %) – снижение стандартного отклонения (при этом изменение стандартного отклонения не всегда соответствовало изменению средних значений). У остальных больных (4 больных – 33,33 % по тесту Стьюдента, 6 больных – 50 % по тесту Уилкоксона; 7 больных – 58,33 % по тесту Фишера) значимого эффекта не обнаружено.

Изменения значения «Миокард» ни у одного больного не сопровождалось клиническими проявлениями.

В группе больных, получавших в/в инфузии нитроглицерина, при оценке корреляционной связи между исходными показателями «Миокард» и данными пульсоксиметрии только у 3 больных (20 %) была выявлена достоверная линейная связь по коэффициенту  $\gamma$  ( $\gamma=-0,75$ ,  $p=0,009$ ;  $\gamma=-0,54$ ,  $p=0,04$ ;  $\gamma=0,91$ ,  $p=0,026$ ) и у 1 больного достоверный коэффициент  $r$  ( $-0,54$ ,  $p<0,05$ ). На фоне в/в инфузии нитроглицерина только у 2 больных (13,33 %) была выявлена достоверная линейная связь по коэффициенту  $\gamma$  ( $\gamma=-0,7$ ,  $p=0,02$ ;  $\gamma=0,78$ ,  $p=0,012$ ) и у 1 больного достоверный коэффициент  $r$  ( $0,52$ ,  $p<0,05$ ). Наличие незначительного числа достоверных коэффициентов корреляции с противоположными знаками говорит в пользу предположения о независимости данных пульсоксиметрии и данных дисперсионного картирования.

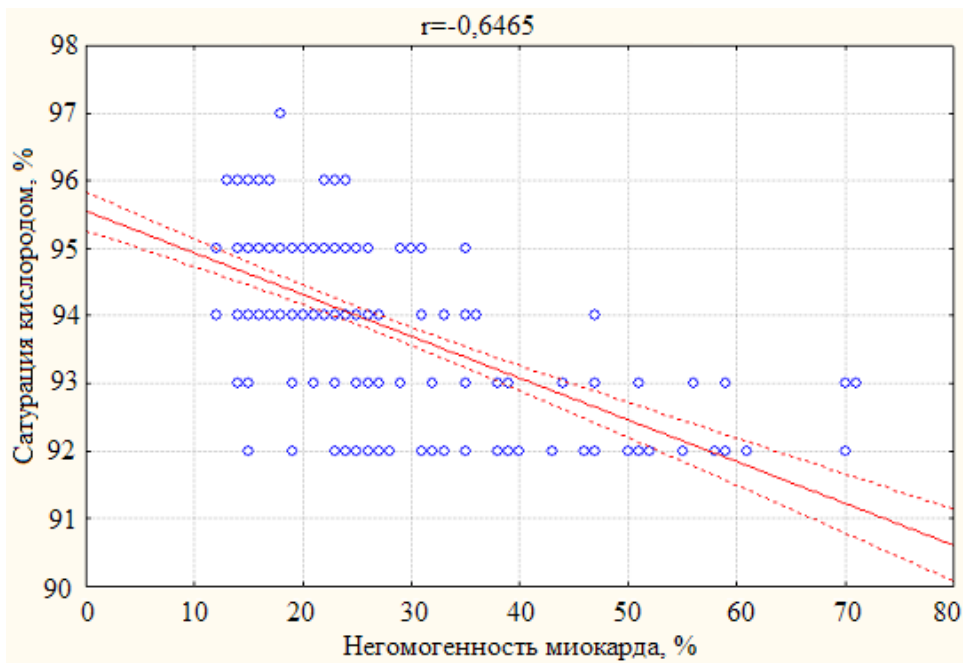
На скаттерграмме совместного относительно равномерного распределения данных пульсоксиметрии и данных дисперсионного картирования у всех больных (рис. 3) видно, что у некоторых больных на фоне нормальных показателей насыщения крови кислородом отмечаются высокие значения функциональной негетогенности миокарда. Отмечена достоверная обратная связь между сатурацией крови кислородом и негетогенностью миокарда в целом по группе больных (рис. 3), однако коэффициент детерминации ( $r^2=0,486$ ) говорит о том, что лишь 48,6 % наблюдений могут быть объяснены данной корреляционной связью [2].

Во время в/в инфузии нитроглицерина корреляция между негетогенностью миокарда и насыщением крови кислородом практически не изменилась (рис. 4). Коэффициент детерминации составил  $r^2=0,418$ , то есть только 41,8 % наблюдений могут быть объяснены данной корреляционной связью [2].



**Рис. 3.** Скаттерграмма совместного распределения данных пульсоксиметрии и данных дисперсионного картирования у всех больных (225 пар вариант у 15 больных) – данные до в/в инфузии нитроглицерина

**Примечание.** Сплошной линией обозначен предполагаемый график функции регрессии. Прерывистыми линиями ограничена область распределения с доверительной вероятностью 0,95.



**Рис. 4.** Скаттерграмма совместного распределения данных пульсоксиметрии и данных дисперсионного картирования у всех больных (225 пар вариант у 15 больных) – данные во время в/в инфузии нитроглицерина

**Примечание.** Сплошной линией обозначен предполагаемый график функции регрессии. Прерывистыми линиями ограничена область распределения с доверительной вероятностью 0,95.

**Обсуждение.** Нитроглицерин увеличивает содержание свободного радикала оксида азота (NO) [4], активирующего гуанилатциклазу и увеличивающего содержание цГМФ (цГМФ в свою очередь контролирует дефосфорилирование легких цепей миозина) в гладкомышечных клетках сосудов. Расширяя преимущественно венозные сосуды, нитроглицерин вызывает депонирование крови в венозной системе и снижает венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка [6]. Системная артериальная вазодилатация (расширяет в основном крупные артерии) сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, т.е. постнагрузки. Снижение пред- и постнагрузки на сердце и ослабление сопротивления коронарных артерий приводит, с одной стороны, к уменьшению потребности миокарда в кислороде, с другой стороны, не исключает развития «синдрома обкрадывания» [8]. Именно уменьшением потребности миокарда в кислороде может объясняться снижение у некоторых больных средних значений и стандартных отклонений показателей негетерогенности миокарда. «Синдром обкрадывания», в свою очередь, можно рассматривать как причину усугубления патологических процессов по данным мониторинга функциональной негетерогенности миокарда (увеличение показателя «Миокард»). При этом нормальная оксигенация артериальной крови при наличии ишемизированных зон миокарда с патологическими дисперсионными характеристиками не всегда означает нормализацию и стабилизацию метаболизма миокарда и не исключает развития тяжелых осложнений имеющих заболевания, например угрожающих аритмий.

Механизм действия пентоксифиллина заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации цАМФ, блокаде аденозиновых рецепторов и снижении концентрации внутриклеточного кальция, что может способствовать расширению коронарных артерий [8]. Пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов и повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические

свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Расширение коронарных артерий под действием пентоксифиллина сходно, таким образом, с действием нитроглицерина и, следовательно, приводит к тем же последствиям, как положительным, так и отрицательным у ряда больных. Однако ставить знак равенства между действием нитроглицерина и пентоксифиллина во всех аспектах не следует, поскольку оцениваются лишь результаты дисперсионного картирования.

Отсутствие клинических проявлений при увеличении интегрального показателя «Миокард» тем не менее не исключает увеличения риска развития тяжелых осложнений имеющих заболевания, например угрожающих аритмий [5], что справедливо и при в/в введении лекарственных препаратов.

У некоторых пациентов наблюдалось как увеличение, так и снижение средних значений показателей «Миокард», что объясняет статистическое отсутствие различий между показателями «Миокард» в целом по группам пациентов (рис. 1, 2).

У большинства больных не наблюдалось достоверной корреляционной связи между данными пульсоксиметрии и показателями «Миокард», однако в целом по группе пациентов отмечена достоверная корреляционная связь (вероятно, за счет увеличения объема выборки) (рис. 3, 4). Коэффициенты детерминации свидетельствуют о том, что данной корреляционной связью можно объяснить меньше половины наблюдений, т.е. корреляционная связь в группе больных достоверная, но малосущественная.

### **Выводы**

1. При в/в инфузии нитроглицерина в группе пациентов не выявлено достоверных различий между интегральными показателями «Миокард» до и во время инфузии, но у некоторых больных отмечается как субклиническое снижение (ожидаемая положительная реакция), так и субклиническое увеличение (предиктор осложнений основного заболевания) показателей функциональной негетерогенности миокарда. Необходимо учитывать индивидуальную чувствительность каждого пациента к нитроглицерину.

2. При в/в инфузии пентоксифиллина в группе пациентов не выявлено достоверных различий между интегральными показателями «Миокард» до и во время инфузии, но у некоторых больных отмечается как субклиническое снижение (ожидаемая положительная реакция), так и субклиническое увеличение (предиктор осложнений основного заболевания) показателей функциональной негетогенности миокарда. Необходимо учитывать индивидуальную чувствительность каждого пациента к пентоксифиллину.

3. В группе пациентов отмечена отрицательная обратная связь между показателями негетогенности миокарда и степенью насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии, однако у некоторых пациентов данная связь практически отсутствует. Нормальные значения насыщения крови кислородом не исключают патологических дисперсионных характеристик миокарда.

1. Бархатов, Д.Ю. Ишемия в вертебробазилярной системе: терапевтические подходы

/ Д.Ю. Бархатов, М.М. Танашян. – М. : Изд-во МАИ, 2010. – 8 с.

2. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика : учеб. пособие / А.Н. Герасимов. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.

3. Грачев, С.В. Новые методы электрокардиографии / С.В. Грачев, Г.Г. Иванов, А.Л. Сыркин. – М. : Техносфера, 2007. – 552 с.

4. Журавлева, И.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И.А. Журавлева, И.А. Мелентьев, Н.А. Виноградов // Клиническая медицина. – 1997. – №4. – С. 18–21.

5. Иванов, Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сулла. – М. : Техносфера, 2009. – 196 с.

6. Карпов, Ю.А. Внутривенные инфузии нитроглицерина при нестабильной стенокардии / Ю.А. Карпов, Е.А. Ноева, М.Я. Руда // Клиническая медицина. – 1990. – №2. – С. 39–43.

7. Сулла, А.С. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-Обс: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике / А.С. Сулла, Г.В. Рябыкина, В.Г. Гришин // Функциональная диагностика. – 2003. – №2. – С. 69–77.

8. Фрид, М. Кардиология в таблицах и схемах / М. Фрид, С. Грайнс ; пер с англ. – М. : Практика, 1996. – 736 с.

## MONITORING OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF MIOCARDIUM DURING INTRAVENOUS PENTOXIPHYLLINUM AND NITROGLYCERINUM INFUSION

S.E. Kozyretsky, V.A. Semenov

*Ulyanovsk State University*

The article contains the findings in monitoring of the functional condition of myocardium during intravenous pentoxiphyllinum and nitroglycerinum infusion. The analyse of ECG-sygnal dispersion was used as the method of dynamical research of the functional condition of myocardium.

**Keywords:** ECG-sygnal dispersion, pentoxiphyllinum, nitroglycerinum, coronary heart disease, standard deviation, pulsoxymetry.