HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PREVIOUS Q–WAVE MYOCARDIAL INFARCTION IN DIFFERENT TREATMENT SCHEMES IN EARLY POSTINFARCTION PERIOD

A.A. Abdullaev*, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, I.A. Kadieva, R.G. Khabchabov

Dagestan State Medical Academy. Lenin Square 1, Makhachkala, the Republic of Dagestan, 367012 Russia

Heart rate variability in patients with previous Q–wave myocardial infarction in different treatment schemes in early postinfarction period

A.A. Abdullaev*, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, I.A. Kadieva, R.G. Khabchabov

Dagestan State Medical Academy. Lenin Square 1, Makhachkala, the Republic of Dagestan, 367012 Russia

Aim. To evaluate influence of various drug combinations on heart rate variability (HRV) in patients with previous Q-wave myocardial infarction (Q-MI) in outpatient period of rehabilitation.

Material and methods. A total of 316 patients with previous Q-MI were randomized into three groups. Patients of the control group (n=103) received standard therapy (acetylsalicylic acid, enalapril, metoprolol, simvastatin) during 2 years after discharge from the hospital. Patients of the first studied group (n=107) were additionally treated with trimetazidine, and patients of the second group (n=106) received combined therapy with ramipril, carvedilol and trimetazidine. HRV parameters (derived from ECG 5-minute recording) were registered at the beginning of the study, 6 and 24 months after the beginning of the study.

Results. HRV parameters improvement was more significant in the second group compared to the first and to control groups. In the second group LF increased from 223.8±56.2 to 734±90.9 мс^2 ($p<0.001$), in the first group – from 217.8±54.3 to 713±88.1 мс^2, and in control group – from 225.4±49.0 to 589±72.0 мс^2. HF increase was also more significant in the second group: from 189.5±54.4 to 801±97.5 мс^2 ($p<0.001$) compared to the first and to control groups: from 176.6±47.3 to 579±91.2 мс^2 and from 180.9±50.4 to 487±83.4 мс^2, respectively. SDNN rose from 27.8±3.2 to 52.4±4.4 ms ($p<0.05$) in the second group, from 27.4±2.7 to 41.2±3.8 ms in control group, and from 26.7±3.0 to 46.5±4.0 ms in the first group. RRNN increased from 664.5±99.0 to 833±98.7 ms ($p<0.05$) in the second group, from 676.2±85.3 to 793±87.6 ms in control group, and from 658.1±97.2 to 826±92.8 ms in the first group.

Conclusion. Two-year treatment with enalapril and metoprolol as a part of standard therapy improves HRV parameters of Q-MI patients. Addition of trimetazidine to this combination leads to even more significant improvement of HRV parameters in postinfarction period. The most significant effect on the reduction of sympathetic nervous system activity, increase in parasympathetic nervous system activity as well as improvement of HRV parameters was observed in therapy with combination of trimetazidine, ramipril and carvedilol.

Key words: heart rate variability, trimetazidine, ramipril, carvedilol, postinfarction period.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):438–446

Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q–инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде

А.А. Абдуллаев*, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, И.А. Кадиева, Р.Г. Хабчабов

Дагестанская государственная медицинская академия. 367012, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д.1

Цель. Оценить влияние разных сочетаний медикаментозных средств в амбулаторном периоде реабилитации на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ).

Материал и методы. 316 пациентов с перенесенным Q-ИМ рандомизированы в три группы. В течение двух лет после выписки из стационара в контрольной группе из 103 пациентов использована стандартная терапия (ацетилсалициловая кислота, эналаприл, метопролол, симвастатин). В исследуемой 1-й группе из 107 пациентов применен дополнительно триметазидин; во 2-й группе из 106 пациентов использованы рамиприл и карведилол в сочетании с триметазидином. Исходно, через шесть месяцев и через два года регистрировали показатели ВРС, полученные при записи ЭКГ в течение 5 мин.

Результаты. Показатели ВРС во 2-й группе улучшились статистически значимо в большей степени, чем в 1-й и контрольной группах наблюдения. Показатель низких частот LF увеличился во 2-й группе с 223,8±56,2 до 734±90,9 мс^2 ($p<0,001$) против динамики с 217,8±54,3 до 713±88,1 мс^2 и с 225,4±49,0 до 589±72,0 мс^2 в 1-й и контрольной группах, соответственно. Высокочастотный показатель HF также увеличился во 2-й группе с 189,5±54,4 до 801±97,5 мс^2 ($p<0,001$) по сравнению с динамикой с 176,6±47,3 до 579±91,2 мс^2 и с 180,9±50,4 до 487±83,4 мс^2 в 1-й и контрольной группах, соответственно. Отмечен прирост SDNN во 2-й группе с 27,8±3,2 до 52,4±4,4 мс ($p<0,05$) против увеличения с 27,4±2,7 до 41,2±3,8 мс в контрольной и с 26,7±3,0 до 46,5±4,0 мс в 1-й группах. Увеличение RRNN составило во 2-й группе с 664,5±99,0 до 833±98,7 мс ($p<0,05$) против прироста с 676,2±85,3 до 793±87,6 мс в контрольной и с 658,1±97,2 до 826±92,8 мс в 1-й группах.

Заключение. Двухгодичное лечение пациентов, перенесших Q-ИМ, эналаприлом и метопрололом в составе стандартной терапией способствует улучшению показателей ВРС. Включение триметазидина в эту комбинацию приводит к еще большему улучшению показателей ВРС в постинфарктном периоде. Наилучшие результаты в уменьшении активности симпатической, повышении активности парасимпатической нервной системы и улучшении показателей ВРС достигаются при использовании сочетания триметазидина с рамиприлом и карведилолом.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, рамиприл, карведилол, триметазидин, постинфарктный период.

РФК 2010;6(4):438–446

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aligadzhia@yandex.ru

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, β-blockers, antiplatelet drugs, statins are used to prevent ischemic heart disease (IHD) complications in patients with previous myocardial infarction [1-3]. When cardio-vascular function is normal spans between the two adjacent car-

Для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) в постинфарктном периоде предложены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (БАБ), антиагреганты, статины [1-3]. При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы промежуток времени между двумя соседними сердечными сокращениями меняется от сокращения к сокращению, что принято называть вариабельностью ритма сердца (ВРС) [4,5]. Она снижается вскоре после инфаркта миокарда (ИМ) и начинает восстанавливаться в течение нескольких недель, достигая максимума (но не возвращаясь к исходному) через 6-12 месяцев. В ее основе лежит обеспечение баланса между симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системами (ПНС) [6,7]. Сниженная ВРС – значимый предиктор смертности и аритмических осложнений (например, симптоматической устойчи-

Сведения об авторах:

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ДГМА*

Гафурова Разият Магомедтагировна, *к.м.н., ассистент той же кафедры*

Исламова Уммет Абдулхакимовна, *к.м.н., ассистент той же кафедры*

Кадиева Ирина Адильевна, *аспирант той же кафедры*

Хабчабов Рустам Газимагомедович, *старший лаборант той же кафедры*

diac contractions always vary, which is called heart rate variability (HRV) [4,5]. HRV decreases right after myocardial infarction (MI) and is recovering during next several weeks. It achieves maximum in 6-12 months, without reverting to the original level. HRV reflects balance between sympathetic (SNS) and parasympathetic (PNS) nervous systems [6,7]. Low HRV is a significant predictor of mortality and arrhythmic complications (for example, sustained ventricular tachycardia) in patients after myocardial infarction [8]. Beta-blockers significantly change HRV in IHD patients. They increase parasympathetic impact on HRV and prevent sympathetic influence rising in early morning hours, which improves disease course. ACE inhibitors also improve HRV parameters (and therefore prognosis) [9,10].

It is necessary to look for new opportunities to elevate myocardial electrical stability in patients in postinfarction period, as it helps to prevent heart rate disorders and sudden death [11,12]. Analysis of myocardial electrical stability in clinical practice can also help to select optimal doses of drugs depending on vegetal regulation background, and to estimate treatment efficiency [9]. It is interesting to study how myocardial cytoprotector trimetazidine improves HRV indices both in combination with ACE inhibitors and β-blockers of the second generation (enalapril, metoprolol) and in combination with similar drugs of more recent generations (ramipril, carvedilol).

The aim of the study was to evaluate how a two-year treatment with various combinations of drugs influences HRV indices in patients with previous Q-wave myocardial infarction.

Material and methods

The study conformed to the Helsinki declaration. All patients gave their written consent to participate in clinical trial. The study protocol was approved by the Ethical committee of the Dagestan State Medical Academy (DSMA).

An open prospective randomized comparable study was conducted on the base of Makhachkala municipal out-patient clinic №4 and the Cardiologic clinic of DSMA. A total of 316 patients who experienced Q-wave myocardial infarction between January of 2003 and June of 2008 were included into the study. In most cases myocardial necrosis biomarkers (myoglobine, creatine phosphokinase MB-fraction, troponins T or I) detected with the high-quality test-plates of the ACON company (the USA), together with the specific clinical picture, ECG data (pathological Q wave or QS; ST elevation ⩾0,2 mV in two chest leads or ⩾0,1 mV in standard leads; newly diagnosed left branch block), and echocardiographic findings (local asynergia, hypo- or akinetic zones) provided the basis for diagnosis. Duration of follow-up period was two years.

Inclusion criteria were: a) 18-21 days after verified primary Q-wave myocardial infarction; b) age <75 years; c) informed written consent to participate in the study.

вой желудочковой тахикардии) у пациентов, перенесших ИМ [8]. БАБ у больных ИБС приводят к значительному изменению ВРС за счет увеличения ее компонентов, обусловленных влиянием ПНС; предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы, что улучшает течение заболевания. ИАПФ также улучшают параметры ВРС, а следовательно, и прогноз [9,10].

В то же время необходимо дальнейшее выявление возможностей повышения электрической стабильности миокарда в постинфарктном периоде, что способствует профилактике нарушений ритма сердца и внезапной смерти [11,12]. Анализ таковой в клинической практике может быть еще использован для подбора оптимальных доз препаратов с учетом фона вегетативной регуляции (ВР) организма и для выявления эффективности проводимой терапии [9]. Интерес представляет изучение эффективности миокардиального цитопротектора триметазидина в улучшении показателей ВРС как в сочетании с ИАПФ и БАБ второго поколения (эналаприл, метопролол), так и с использованием других аналогичных средств более поздних поколений (рамиприл, карведилол).

Цель исследования – оценить влияние разных вариантов комбинированной фармакотерапии на динамику показателей ВРС в течение двух лет вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших Q-ИМ.

Материал и методы

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия (ДГМА) МЗ СР РФ».

Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование проведено на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкалы и клиники кардиологии ДГМА. Включены 316 больных, перенесших Q-ИМ в период с января 2003 г. по июнь 2008 г. В большинстве случаев диагноз ставился на основании выявления маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин Т или I с использованием качественных тест-планшетов фирмы ACON, США) в сочетании с характерной клинической картиной, электрокардиографическими (ЭКГ) данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента RS-T⩾0,2 mV в двух грудных или ⩾0,1 mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальная асинергия, гипо- или акинез миокарда левого желудочка). Продолжительность наблюдения составила 2 года.

Exclusion criteria were: a) repeated or non-Q-wave myocardial infarction; b) left ventricle ejection fraction <40%; c) concomitant chronic obstructive lungs disease and severe diseases that can impact survival; d) ventricular conduction failure and atrial fibrillation; e) valvular heart diseases; f) heart rate (HR) more than 100 beats per min at rest; g) impossibility of prospective supervision; h) participation in any other study.

Criteria for premature withdrawal: a) side effects of drugs; b) refusal of treatment and further participation in the study; c) noncompliance to drug therapy.

Within the first three days after hospital discharge (the 18th-21st day of disease) patients with Q-MI were randomized into three groups by the random number method. The groups were comparable in sex, age, blood pressure (BP) level, smoking index, body mass index (BMI), and concomitant diseases (p>0,05).

Patients of the control group (n=103) received standard therapy: acetylsalicylic acid, simvastatin (Vasilip; KRKA, Slovenia), enalapril (Ednit; Gedeon Richter, Hungary), metoprolol (Egilok; Egis, Hungary) and other drugs if necessary. Patients of the first group (n=107) received trimetazidine (Preductal SR; Servier, France) in combination with the standard therapy. Patients of the second group (n=106) received trimetazidine in combination with drugs produced by Egis (Hungary): ramipril (Hartil) and carvedilol (Talliton). Drugs were given in starting dose (enalapril 2,5 mg, metoprolol 25 mg, ramipril 2,5 mg, carvedilol 6,25 mg, trimetazidine 35 mg twice a day) with following dose titration in case target BP level and HR at rest were not achieved (BP<140/90 mm Hg; HR at rest 50-60 per min). Patients controlled BP level and HR by themselves and kept a diary. Target dose of enalapril was 10 mg per day, of metoprolol – 50 mg per day, of ramipril – 5 mg per day, of carvedilol – 25 mg per day. Adjunctive treatment was maximally standardized to avoid additional influence. The treatment was conducted during two years after discharge from the hospital.

Study design also envisaged life mode modification according to medical recommendations during two years. The patients made control visits after 6 and 24 months of preventive therapy. At these visits intensity and character of subjective symptoms were evaluated, and clinical examination, including height and weight measuring, body mass index estimation and other necessary studies, was made.

HRV was estimated at every visit in addition to clinical and laboratory (blood and urine assays, cholesterol level) examinations. ECG in two orthogonal leads in supine position during 5 minutes after 10-minute rest was registered to evaluate HRV. Recorded signals were then digitalized with conversion frequency 1000 Hz, and saved in computer long-term memory for further processing. Processing was terminated, and a test was excluded from analysis when number of interpolated R-R intervals exceeded 10% (based on

Критерии включения: а) верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности; б) возраст<75 лет; в) информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: а) повторный и не-Q-ИМ; б) фракция выброса ЛЖ<40%; в) сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; г) нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий; д) клапанные пороки сердца; е) частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин; ж) невозможность проспективного наблюдения; з) участие в любом другом исследовании.

Критерии преждевременного выбытия из исследования: а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

В течение первых трех дней после выписки из стационара (18-21-й день болезни) пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в три группы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД, индексу курильщика, индексу массы тела (ИМТ), сопутствующим заболеваниям (p>0,05).

В контрольной группе (n=103) применялась стандартная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, симвастатин (Вазилип; KRKA, Словения), эналаприл (Эднит; Gedeon Richter, Венгрия), метопролол (Эгилок; Egis, Венгрия) и по показаниям – другие средства. В 1-й группе (n=107) больным в сочетании со стандартной терапией назначали триметазидин (Предуктал МВ; Servier, Франция). Во 2-й группе (n=106) назначали препараты фирмы Egis (Венгрия): рамиприл (Хартил) и карведилол (Таллитон) в сочетании с триметазидином. Препараты назначались в стартовой дозировке (эналаприл в дозе 2,5 мг дважды в сутки, метопролол – 25 мг дважды в сутки, рамиприл – 2,5 мг, карведилол – 6,25 мг, триметазидин – 35 мг дважды в сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) или частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое (50-60 в 1 мин). Для этого пациенты самостоятельно измеряли АД и пульс и вели дневник. Целевая доза эналаприла соответствовала 10 мг, метопролола – 50 мг, рамиприла – 5 мг, карведилола – 25 мг (в сутки). Сопутствующее лечение в группах было максимально стандартизировано с целью избежать дополнительных влияний. Лечение проводили в течение двух лет после выписки из стационара.

Дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении двух лет. Через шесть и 24 месяца (см. рис. 1) после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты,

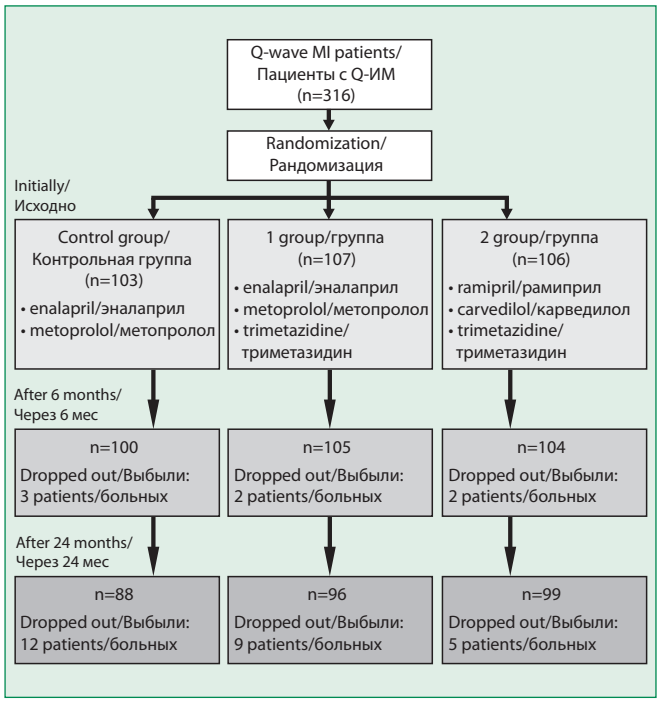

Figure 1. The study scheme /
Блок-схема дизайна исследования

information on the screen), and number of modified and redacted R-R intervals exceeded 5% of number of sinus contractions in ECG segment chosen for analysis. HRV was analyzed with "Poly-Spectrum-Rhythm" program by "NeuroSoft" company (Ivanovo). Rhythmograms were analyzed in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) [6]. According to these guidelines time analysis included calculation of the following HRV indices: RRNN, ms – average duration of R-R intervals during the period chosen for analysis (combined influence of sympathetic and parasympathetic systems on the sinus rhythm); SDNN, ms –standard deviation of average R-R interval; RMSSD, ms – mean square distinction between the two adjacent R-R intervals (activity of parasympathetic part of RV). Spectral HRV analysis included calculation and estimation of the following indices: VLF, ms^2 – variations of very low frequency – variations of HR within the range of 0,003-0,04 Hz (activity of a number of neurohumoral parameters); LF, ms^2 - low frequency variations - variations of HR within the range of 0,04-0,15 Hz (influence of sympathetic–adrenal system mainly); HF, ms^2 - high frequency variations - variations of HR within the range of 0,15-0,4 Hz (activity of the parasympathetic part of RV); LF/HF – index reflecting balance between the sympathetic and parasympathetic parts of vegetative nervous system (VNS).

Statistical data was processed with STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc,the USA). Prior to the start of the study, we defined the necessary number of observations using A.M.Poliakov's and L.E.Merkov's formula:

во время которых оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеклиническое обследование, включающее измерение роста и массы тела, расчет ИМТ и другие исследования по намеченному плану.

Помимо оценки результатов общеклинического и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин) при каждом визите всем пациентам исследовали ВРС. Для изучения ВРС регистрировали ЭКГ в двух ортогональных отведениях в течение 5 минут в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха. Отводимые сигналы после оцифровки с частотой преобразования 1000 Гц записывали в долговременную память ЭВМ для их последующей обработки. Если число интерполированных R-R интервалов по информации на экране превышало 10%, а сглаженных и редактированных – 5% от числа синусовых сокращений на выбранном для анализа участке ЭКГ, обработку данной записи прекращали и пробу исключали из анализа. Анализ ВРС проводили с помощью компьютерной программы «Поли-спектр-ритм» компании «НейроСофт» (Иваново). Ритмограммы анализировали в соответствии с рекомендациями группы экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии 1996 г. [6]. Согласно этим рекомендациям, при временном анализе для ВРС рассчитывали следующие показатели: RRNN, мс – средняя длительность интервалов R-R за период, выбранный для анализа (суммарное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм); SDNN, мс – стандартное отклонение от среднего значения интервала R-R (суммарный эффект ВР кровообращения); RMSSD, мс – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R-интервалов (активность парасимпатического звена ВР). При спектральном анализе ВРС выделяли и анализировали следующие показатели: VLF, $мс^2$ – колебания самых низких частот (very low frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,003-0,04 Гц (активность целого ряда частот нейрогуморальной регуляции); LF, $мс^2$ – низкочастотные колебания (low frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,04-0,15 Гц (преимущественно влияние симпатико-адреналовой системы ВР); HF, $мс^2$ – высокочастотные колебания (high frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,15-0,4 Гц (активность парасимпатического звена ВР); LF/HF – показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы (ВНС).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). До начала исследования мы определили необходимое число наблюдений по формуле А.М. Полякова и Л.Е. Меркова:

Table 1. / Таблица 1. Baseline clinical, demographic and laboratory characteristics of the groups/ Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Parameter/ Показатель	Control group/ Контрольная группа (n=103)	First group/ 1-я группа (n=107)	Second group/ 2-я группа (n=106)
Men/Мужчины, %	93,2	92,5	95,3
Age/Возраст, years/лет (M±m)	59,3±2,1	57,8±2,3	58,5±2,0
IHD duration/ Продолжительность ИБС, years/лет (M±m)	4,8±1,7	4,9±1,5	4,4±1,3
Smoking/Курение, %	58,3	58,0	61,3
HT/АГ (the total/всего), %	42,7	45,8	45,3
Degree 1/ 1-я степень, %	18,4	14,9	13,2
Degree 2/ 2-я степень, %	24,3	24,3	28,3
Degree 3/ 3-я степень, %	-	5,3	6,4
Diabetes mellitus/ Сахарный диабет, %	15,5	14,0	16,0
BMI/ИМТ = 25-30 kg/m^2/кг/м^2, %	35,9	35,5	37,8
BMI/ИМТ >30 кг/м^2/кг/м^2, %	3,8	4,7	2,8
Dyslipidemia/ Дислипидемия, %	53,4	55,1	52,8
Low physical activity/Низкая физическая активность, %	37,9	34,6	37,8
Angina/Стенокардия			
Class/ФК I-II, %	52,9	61,7	65,1
Class/ФК III-IV, %	8,7	5,6	7,5
CHF/ХСН Class/ФК I-II, %	7,8	6,5	8,5
Previous stroke/ ОНМК (в анамнезе), %	5,8	6,5	3,8

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}, \left(n = \frac{2^2 \times 75 \times 25}{5^2}\right).$$

The necessary number of observations was 300.

Shapiro-Wilk test was used to analyse distribution normalcy. The quantitative data are presented as mean values and their standard errors (M±m). Rank analysis of variations and Kruskal-Wallis (ANOVA) and Mann-Whitney nonparametric test were used to compare three independent groups. Significance of distinctions, or the treatment-induced shear effect, was estimated at p<0,05.

Results

The baseline clinical and demographic characteristics of

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}, \left(n = \frac{2^2 \times 75 \times 25}{5^2}\right).$$

где необходимое число составило 300 наблюдений.

Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные сведения представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки (M±m). При сравнении трех независимых групп проводили ранговый анализ вариаций с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (ANOVA) и Манна-Уитни. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне p<0,05.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Исходно существенной разницы всех показателей ВРС у пациентов контрольной, 1-й и 2-й групп не обнаружено (табл. 2).

Баланс ВНС в контрольной группе исходно характеризовался преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN, отражающего общее влияние СНС и ПНС на синусовый узел (27,4±2,7 мс). Через шесть месяцев зарегистрирован статистически незначимый прирост этого показателя до 36,9±3,3мс (на 25,7%), через 24 месяца – еще на 10,4% (p<0,05). RMSSD, отражающий активность парасимпатического звена ВР, через шесть месяцев лечения увеличился на 21%, через два года – еще на 18,7% (p<0,05).

Спектральный анализ исходно выявил преобладание активности симпатического звена ВР над парасимпатическим. Показатель низких частот LF, отражающий преимущественное влияние симпато-адреналовой системы, увеличился через шесть месяцев лечения на 46%, через два года – еще на 29% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF, отражающий активность парасимпатического звена ВР, в динамике также увеличился, однако общее соотношение активности СНС и ПНС (LF/HF) существенно не изменилось.

В 1-й группе исходно баланс ВНС характеризовался так же, как и в контрольной группе, преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN – 26,7±3,0 мс. Через шесть месяцев зарегистрирован статистически незначимый прирост этого показателя до 41,6±3,7 мс (на 35,8%), через 24 месяца – еще на 10,5% (p<0,05). RMSSD через шесть месяцев лечения увеличился на 34,4% (p<0,05), через два года – еще на 11,4% (p<0,01).

Показатель низких частот LF увеличился через шесть месяцев лечения на 51,8%, через два года – еще на 36,9% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF

Table 2. / Таблица 2. HRV parameters during the treatment/Показатели ВРС на фоне лечения (M±m)

Parameter/ Показатель	Control group/ Контрольная группа (n=103)			First group/ 1 группа (n=107)			Second group/ 2 группа (n=106)		
	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца
Time-domain analysis/Временной анализ									
RRNN, ms/мс	676,2±85,3	712±90,5	793±87,6[a]	658,1±97,2	758±88,1	826±92,8	664,5±99,0	824±99,8	833±98,7[a]
SDNN, ms/мс	27,4±2,7	36,9±3,3[a]	41,2±3,8[a]	26,7±3,0	41,6±3,7	46,5±4,0[a]	27,8±3,2	46,3±3,9[a]	52,4±4,4[a]
RMSSD, ms/мс	23,2±1,9	29,4±2,2	34,8±2,5[a]	24,5±1,9	30,1±2,2[a]	38,7±3,3[b]	23,0±2,4	39,1±3,0[c]	41,7±3,5[c]
Frequency-domain analysis/Спектральный анализ									
VLF, $ms^2/мс^2$	374,4±52,8	451±67,3[b]	503±73,7[c]	362,3±50,2	483±74,8[c]	572±82,9	379,1±54,7	577±86,3[c]	613±85,8[c]
LF, $ms^2/мс^2$	225,4±49,0	417±61,5[c]	589±72,0[c]	217,8±54,3	452±68,9[c]	713±88,1[c]	223,8±56,2	519±76,0[c]	734±90,9[c]
HF, $ms^2/мс^2$	180,9±50,4	373±72,1	487±83,4	176,6±47,3	418±77,5[c]	579±91,2[c]	189,5±54,4	546±86,2[c]	801±97,5[c]
LF/HF	1,25±0,3	1,12±0,1	1,23±0,4	1,23±0,2	1,08±0,1[a]	1,23±0,4	1,24±0,1	0,95±0,2[a]	0,91±0,4[a]

a–p<0,05; b–p<0,01; c–p<0,001 compared with the baseline parameters/по сравнению с исходными показателями;
at all intergroup comparisons/при всех межгрупповых сравнениях – p<0,001.

the studied groups are presented in Table 1. No significant differences between the groups were initially registered for all HRV indices. (Table 2).

SNS activity predominated at the beginning of the study in the control group. We revealed low values of SDNN, which reflects the combined influence of SNS and PNS on the sinus node (27,4±2,7 ms). Insignificant increase of this index to 36,9±3,3 ms (25,7%) was registered after 6 months and by 10,4% more (p<0,05) after 24 months of treatment. RMSSD which reflects activity of the parasympathetic part of RV increased by 21,0% after 6 months and by 18,7% more after two years of treatment (p<0,05).

Initial spectral analysis revealed that activity of the sympathetic part of RV predominated over that of the parasympathetic one. LF index which reflects predominant influence of sympatho-adrenal system increased by 46% after 6 months and by 29% more after two years of treatment (p<0,001). HF index, which reflects activity of the parasympathetic part of RV, also increased, however the overall ratio of SNS activity to PNS activity (LF/HF) did not change significantly.

Patients of the first group and patients of the control group revealed predominance of SNS activity in VNS balance. SDNN index was low – 26,7±3,0 ms. It increased insignificantly to 41,6±3,7 ms (35,8%) after 6 months and by 10,5% more (p<0,05) after 24 months of treatment. RMSSD increased by 34,4% (p<0,05) after 6 months and by 11,4% more after two years of treatment (p<0,01).

LF index increased by 51,8% after 6 months and by 36,9% more after two years of treatment (p<0,001). HF index increased sharper over time (p<0,001). As a result the overall ratio of SNS activity to PNS activity (LF/HF) decreased by 13,8% after 6 months (p<0,05) and did not change compared with the initial value after 2 years.

в динамике также увеличился в еще большей степени (p<0,001), в результате чего общее соотношение активности СНС и ПНС (LF/HF) уменьшилось через шесть месяцев на 13,8% (p<0,05) и не изменилось по сравнению с исходным значением через два года.

Во 2-й группе исходно так же, как в контрольной и 1-й группах, баланс ВНС характеризовался преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN (27,8±3,2 мс). Через шесть месяцев зарегистрирован прирост этого показателя до 46,3±3,9 мс (на 39,7%), через два года – еще на 11,6% (p<0,05). RMSSD через шесть месяцев лечения увеличился на 41,2%, через два года – еще на 11,4% (p<0,001).

Показатель низких частот LF увеличился через шесть месяцев лечения на 56,8%, через два года – еще на 29,2% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF в динамике также увеличился в еще большей степени (на 65,3 и 31,9%, соответственно) (p<0,001), в результате чего общее соотношение активности СНС и ПНС уменьшилось через шесть месяцев на 30,5% и через два года еще на 4,3% (p<0,05).

Следует отметить, что межгрупповые сравнения значений исследуемых показателей ВРС всех независимых трех групп как исходно, так и через шесть и 24 месяцев лечения оказались статистически значимыми (p<0,001).

В ходе наблюдения на визит через шесть месяцев от начала исследования не явились три пациента контрольной, два – первой и два – второй групп наблюдения (2,2%), а через 24 месяца, соответственно, 12, 9 и 5 человек (8,2%). Таким образом, за двухгодичный период наблюдения посещение клиники прекратили 33 пациента (10,4%), из которых 26 умерли, остальные семь человек – в связи с переменой места жительства, прекращением рекомендованного лече-

Initial SNS activity predominance in VNS balance was also registered in the second group. We revealed low values of SDNN (27,8±3,2 мс). This index increased to 46,3±3,9 ms (39,7%) after 6 months and by 11,6% more after two years of treatment (p<0,05). RMSSD increased by 41,2% after 6 months and by 11,4% more after two years of treatment (p<0,001).

LF index increased by 56,8% after 6 months and by 29,2% more after two years of treatment (p<0,001). HF index increased sharper over time (by 65,3 and 31,9% respectively) (p<0,001). As a result the overall ratio of SNS activity to PNS activity decreased by 30,5% after 6 months and by 4,35 more after 2 years of treatment (p<0,05).

It is important to note that values of the estimated indices differed significantly in all groups both initially and after 6 and 24 months of treatment (p<0,001).

Three patients of the control group, two patients of the first group and two patients of the second group (2,2%) did not attend control visits after six month, and 12, 9 and 5 patients respectively (8,2%) - after 24 months of treatment. So, 33 patients (10,4%) stopped attending clinic during the two-year follow-up: 26 patients due to dying, and 7 other patients due to change of residence, violation of prescribed treatment or irregular attendance of control visits.

Discussion

The study revealed significant distinctions in HRV indices dynamics in three compared groups, which reflects activity of sympathetic and parasympathetic VNS. Intergroup comparison of therapy results after 6 and 24 months of treatment showed that HRV indices increased significantly in the first group compared with the control group. Both the time and the spectral analyses showed this. The only difference in treatment between the groups was trimetazidine therapy in the first group, which is likely to be the reason of the registered distinctions in HRV indices dynamics. These distinctions reflect influence of PNS activity increase on the SNS activity/PNS activity ratio (LF/HF – 1,12±0,1 in the control group, 1,08±0,1 in the first group).

Trimetazidine was added to the therapy due to its antiischemic and antianginal activity, ability to faster and more completely recover systolic and diastolic left ventricle functions after previous myocardial infarction and to increase exercise tolerance [13]. Trimetazidine also demonstrated positive influence on heart electrophysiological parameters in patients with myocardial infarction. Q-MI patients who received trimetazidine revealed improvement of HRV indices: the low frequencies to high frequencies ratio changed, at that the drug had no impact on ventricles late potentials [14].

Combination of ramipril, carvedilol and trimetazidine in Q-MI patients of the second group led to even more signия и нерегулярными явками на контрольные осмотры.

Обсуждение

В ходе исследования нами выявлены существенные различия в динамике показателей ВРС в сравниваемых трех группах, что отражает состояние активности симпатической и парасимпатической ВНС. При межгрупповом сравнении результатов лечения через 6 и 24 месяцев от начала исследования выявлено, что показатели ВРС как при временном, так и при спектральном анализе в 1-й группе статистически значимо увеличились по сравнению с таковыми в контрольной группе. Поскольку эти группы отличались между собой только использованием триметазидина в 1-й группе, этим, видимо, и обусловлены различия в динамике показателей ВРС, отразивших соотношение активности СНС/ПНС в пользу повышения активности ПНС (LF/HF в контрольной группе – 1,12±0,1, в 1-й – 1,08±0,1).

Включение триметазидина в комплексную терапию обосновано его антиишемической и антиангинальной эффективностью, способностью в постинфарктном периоде более быстро и полно восстанавливать систолическую и диастолическую функции левого желудочка, повышать переносимость физической нагрузки [13]. Выявлено положительное влияние триметазидина на электрофизиологические показатели сердца у больных ИМ. Лечение им больных Q-ИМ ассоциировалось с улучшением показателей ВРС: зарегистрировано изменение отношения низких частот к высоким, но одновременно отсутствовало влияние препарата на поздние потенциалы желудочков [14].

Применение сочетания рамиприла и карведилола с триметазидином во 2-й группе у пациентов, перенесших Q-ИМ, в нашем исследовании через шесть и 24 месяцев наблюдения способствовало увеличению ВРС в еще большей степени, чем в контрольной и 1-й группах (p<0,001).

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, в группе пациентов с ХСН, получавших комбинацию эналаприла и карведилола, динамика спектральных показателей ВРС была наиболее значима. Наблюдалось увеличение спектра сверхнизких (VLF) и низких (LF) частот, соответственно, на 56,5 и 42% (p<0,05), высоких частот (HF) – на 59,1% (p = 0,03) с последующим изменением соотношения активности симпатической/парасимпатической нервной системы в сторону повышения активности последней [15]. Другие авторы выявили снижение показателей ВРС примерно на 25% по сравнению с нормативными значениями на протяжении 2-3 недель после ИМ, что, вероятно, связано с подавлением эфферентной вагусной активности в результате усиленной афферентной импульсации симпатических нервов при ИМ. Восстановление спектральных показателей ВРС

nificant HRV increase after 6 and 24 months of the follow-up compared with the control and the first groups (p<0,001).

Our data are in line with other studies results. Dynamics of HRV spectral parameters was the most significant in those patients with chronic heart failure (CHF) who received enalapril in combination with carvedilol. We observed increase in very low (VLF) and low (LF) frequencies spectrum by 56,5% and 42% respectively (p<0,05), in high frequencies (HF) spectrum by 59,1% (p=0,03) with the following shift of the sympathetic activity/parasympathetic activity ratio towards increase in parasympathetic activity [15]. Other authors observed decrease in HRV parameters by about 25% compared with normal values during 2-3 weeks after MI; this can be explained by suppression of efferent vagal activity by enhanced afferent impulsation of sympathetic nerves in MI. HRV spectral parameters usually recover within a period from 3 weeks to 3 months after MI. Within a period from 3 to 12 months these indices remained stable both in a group and in individual patients [16]. I. Derad et al. showed that fosinopril and enalapril increased parasympathetic VNS tonus and decreased sympathetic one [17].

Beta-blockers improve HRV in IHD patients by intensifying PNS influence, and prevent sympathetic influence enhancement in early morning hours. D.V. Abramkin et al. [18] showed that one week of regular treatment with metoprolol and atenolol leads to HRV normalization and to relative increase in vagal activity in patients with previous MI.

Increase in HRV time parameters in CHF patients in long-term treatment with unselective β-blocker carvedilol was also observed in some other studies [15,19]. Carvedilol improves daily HRV indices in patients with mild-to-moderate CHF both in monotherapy and in combination with enalapril. It also reduces activity of sympatho-adrenal system and of the main components of renin-angiotensin-aldosterone system. Combination of carvedilol (β-blocker) and enalapril (ACE inhibitor) has the most intense impact on disadaptive left ventricle remodeling slowdown, exercise tolerance enhancement and functional class of heart failure decrease. This proves necessity of combination of ACE inhibitors and β-blockers in CHF patients [20].

The study had some limitations due to its design. In particular, we compared not single drugs, but their combinations in patients with previous MI.

Conclusion

Standard two-year treatment with enalapril and metoprolol resulted in HRV indices improvement in patients with previous Q-MI. Addition of trimetazidine to this combination led to even better improvement of HRV parameters. Combination of trimetazidine, ramipril and carvedilol provided the sharpest decrease in sympathetic activity and increase in parasympathetic one.

в поздние фазы ИМ происходит, главным образом, в период от трех недель до трех месяцев. В то же время, от трех до 12 месяцев значения этих показателей были стабильными как для группы в целом, так и для отдельных пациентов [16]. I. Derad и соавт. [17] доказали повышение парасимпатического и уменьшение симпатического тонуса ВНС при применении фозиноприла и эналаприла.

БАБ у больных ИБС приводят к значительному улучшению ВРС за счет усиления влияния ПНС, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы. Д.В. Абрамкин и соавт. [18] показали, что у больных, перенесших ИМ, через одну неделю регулярного приема метопролола и атенолола происходят нормализация ВРС и относительное увеличение вагусной активности.

В исследованиях других авторов также отмечено увеличение показателей временного анализа ВРС у больных с ХСН при длительном воздействии неселективного БАБ карведилола [15,19]. Применение карведилола в качестве монотерапии или в сочетании с эналаприлом у больных легкой и умеренной ХСН сопровождается улучшением индексов суточной ВРС и снижением активности не только симпатико-адреналовой системы, но и основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Комбинация БАБ карведилола и ИАПФ эналаприла оказывает наиболее выраженный эффект в отношении торможения процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, увеличения толерантности к физической нагрузке и снижения функционального класса сердечной недостаточности, что обосновывает необходимость комбинированного применения ИАПФ и бета-адреноблокатора независимо от начала терапии (эналаприлом или карведилолом) в условиях ХСН [20].

Настоящее исследование имеет и определенные ограничения, связанные с его дизайном. В частности, сравнивались не отдельные препараты, а их комбинации, составляющие основу вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде.

Заключение

Таким образом, двухгодичное стандартное лечение пациентов, перенесших Q-ИМ, в сочетании с эналаприлом и метопрололом способствует улучшению показателей ВРС. Включение триметазидина в комбинацию с эналаприлом, метопрололом приводит к еще большему улучшению показателей ВРС в постинфарктном периоде. Наилучшие результаты в уменьшении активности симпатической и повышении парасимпатической нервной системы за счет улучшения показателей ВРС достигнуты в постинфарктном периоде при использовании сочетания триметазидина с рамиприлом и карведилолом.

References/Литература

1. Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., et al. Secondary prevention of coronary heart disease in Moscow population patients with myocardial infarction. Cardiovascular Therapy and Prevention 2005;4(3 Pt 1):53-60 (In Russian) / Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(3 часть 1):53-60.
2. Martsevich S.Yu. Modern principles of pharmaceutical treatment in patients with chronic coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008;7(3):101-6 (In Russian) / Марцевич С.Ю. Современные принципы медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(3):101-6.
3. Gurevich M.V., Struchkov P.V., Aleksandrov O.V. et al. Influence of some drugs of the different pharmacological classes on heart rate variability. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2002;(1):100-5. (In Russian) / Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В. и др. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца. Качественная клиническая практика 2002;(1):100-5.
4. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. M.: Star'Ko, 1998. (In Russian) / Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: "Стар'Ко"; 1998.
5. Baevskiy R.M., Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical issues and possibilities of clinical use. M.: Meditsina, 2000. (In Russian) / Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина; 2000.
6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinic use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996;17(3):354-81.
7. Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. J Hypertens 2000;18(12):1709-19.
8. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22(16):1374-450.
9. Babunts I.V., Miridzhanyan E.M., Mashaekh Yu.A. ABC of heart rate variability analysis. Stravropol: Print Master, 2002. (In Russian) / Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принт Мастер; 2002.
10. Jansson K., Hagerman I., Ostlund R. et al. The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopatic dilated cardiomyopathy. Clin Cardiol 1999;22(6):397-402.
11. Boldueva S.A., Zhuk V.S., Leonova I.A., et al. Assessment of autonomic heart rate regulation in post myocardial infarction patients. Russian Journal of Cardiology 2002;(5):13-8. (In Russian) / Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал 2002;(5):13-8.
12. Sapoznikov D., Luria M.H., Mahler Y., Gotsman M.S. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. J Electrocardiol 1992;25(3):175-84.
13. Gorbachenkov A.A., Khobot V.V. Trimetazidine improves left ventricular function and clinical course of the disease in patients with acute myocardial infarction. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004;3(3 Pt 2):81-9. (In Russian) / Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;3(3 часть 2):81-9.
14. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001;77(2-3):255-62.
15. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., et al. Enalapril versus Carvedilol. Comparative randomized trial in chronic heart failure patients (EKSTAZ). Serdechnaya nedostatochnost 2001;2(2):84-91. (In Russian) / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). Сердечная недостаточность 2001;2(2):84-91.
16. Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M. et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1991;18(7):1643-49.
17. Derad I., Otterbein A., Mölle M. et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. J Hypertens 1996;14(11):1309-15.
18. Abramkin D.V., Yavelov I.S., Gratsianskiy N.A. Comparison of various methods of assessment of heart rate variability including simple cardiovascular reflex tests as predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction. Kardiologiia 2004;44(9):34-41. (In Russian) / Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлекторных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2004;44(9):34-41.
19. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. et al. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;36(5):1612-8.
20. Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Nasonova S.N., et al. Is triple combination of different neurohormonal modulators recommended for treatment of mild-to-moderate congestive heart failure patients? (Results of SADKO-CHF study). Part 2. Ter Arkh. 2006;78(9):61-71. (In Russian) / Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрогормональных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (по результатам исследования САДКО-ХСН). Тер арх 2006;78(9):61-71.

Received/Поступила 09.03.2010
Accepted/Принята в печать 17.05.2010