

ИЗМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ИНТЕРВАЛА QT НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

© Михин В.П.¹, Сумин С.А.¹, Волкова Н.А.¹, Богословская Е.Н.¹, Еремин П.А.¹,
Авдеева Н.Н.¹, Громнацкий Н.И.¹, Аникин В.В.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Тверской государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 170100, Тверская область, г. Тверь, улица Советская, д. 4

Цель: оценить состояние производных интервала QT у больных с хроническими формами ИБС в течение различных периоперационных периодов плановой открытой холецистэктомии в условиях общей анестезии, а также определить возможность использования мельдония для профилактики нарушений продолжительности интервала QT.

Материалы и методы. Пациенты с диагнозом желчнокаменная болезнь с верифицированными формами хронической ИБС (стенокардия напряжения I и II ФК) распределены на 2 группы: 1-я – контрольная, получавшая традиционную периоперационную терапию, и 2-я – основная, получавшая дополнительно мельдоний. Оценивалась динамика скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии интервала QT (DQT). Анализ проводился путем суточного холтеровского мониторинга ЭКГ, в котором выделялись 6 временных периодов: 1 – накануне операции (18 час); 2 – в течение 6 часов перед операцией; 3 – введение в анестезию; 4 – поддержание анестезии; 5 – выход из анестезии; 6 – на 2-е сутки после операции (18 час).

Результаты. Установлено повышение величин QTc и DQT в периоды введения, поддержания и выхода из анестезии только в контрольной группе. Включение мельдония в периоперационную терапию у пациентов с ИБС сопровождалось отсутствием удлинения интервала QTc и увеличением значений DQT в периоды введения, выхода и поддержания анестезии.

Заключение. Периоперационный период сопровождался удлинением продолжительности интервала QTc и увеличением значений DQT в группе, получающей традиционную терапию. Включение мельдония сопровождалось отсутствием увеличения значений QTc и DQT в течение большинства периодов наблюдения.

Ключевые слова: интервал QT; скорректированный интервал QT; дисперсия интервала QT; реполяризация миокарда; электрическая нестабильность миокарда; мельдоний.

Михин Вадим Петрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Сумин Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7053-2278. E-mail: ser-sumin@ya.ru

Волкова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, КГМУ, г. Курск, ORCID iD: 0000-0002-3861-8645, E-mail: volkova-natalya@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Богословская Елена Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3807-2918. E-mail: elen-bogoslovskaya@yandex.ru

Еремин Павел Адольфович – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4086-9117. E-mail: pavel-eryomin@yandex.ru

Авдеева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7152-6347. E-mail: avdeeva.natalja12@yandex.ru

Громнацкий Николай Ильич – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: gromnackijni@kursksmu.net

Аникин Виктор Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

В общей структуре смертности ведущее место в мире в настоящее время занимает сердечно-сосудистая патология, в которой особое значение уделяется внезапной сердечной смерти [9, 11, 26, 28, 29]. Одним из ведущих патогенетических механизмов ее развития является электрическая нестабильность миокарда, в связи с чем исследование ранних предикторов этого фа-

тального осложнения представляется важной и актуальной задачей.

Проблема своевременной регистрации и превентивной коррекции изменения продолжительности интервала QT является крайне важной, так как отражает замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков и может служить маркером электрической нестабильности миокарда, предиктором внезапной

сердечной смерти и больших кардиальных событий – преходящая ишемия миокарда, инфаркт миокарда [15, 22, 23, 26, 28, 30], фатальных аритмий – пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes» и фибрилляции желудочков [17, 22, 26]. При этом развитие внезапной сердечной смерти может наступать как у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в первую очередь, так и у пациентов без изменения коронарных артерий [2, 13, 14, 22, 23, 26]. В этой связи активно изучается прогностическая роль изменения длительности интервала QT, которое довольно часто остается не диагностированным [18, 24, 28].

На продолжительность интервала QT влияет электролитный дисбаланс, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пожилого возраста, развитие ишемии миокарда, дисфункции автономной нервной системы, а также предшествующего или латентного синдрома удлиненного QT (LQT) [5, 12, 16, 23, 25]. В исследованиях последних лет получены убедительные доказательства увеличения продолжительности интервала QT на фоне приема ряда лекарственных препаратов, в частности анестетиков, транквилизаторов, нейролептиков, барбитуратов, а также некоторых антибиотиков (макролиды, некоторые фторхинолоны), диуретиков и антигистаминных средств, большинство которых используется при анестезиологическом пособии и периоперационной фармакотерапии [2, 5, 18, 11, 23, 27, 28].

Оперативное вмешательство в области желчного пузыря можно рассматривать, как один из наиболее значимых риск-факторов возникновения аритмических осложнений вследствие наличия особой рефлексогенной зоны в перивезикальной области [1, 3].

Кроме того, потенциально опасные причины удлинения интервала QT при операционном стрессе и общей анестезии ассоциированы с активацией свободнорадикального окисления, развитием окислительного стресса, нарушением внутриклеточного энергообмена, изменением процессов реполяризации кардиомиоцитов, что, в свою очередь, приводит к формированию электрической нестабильности миокарда и может инициировать удлинение интервала QT у пациентов в периоперационном периоде [2, 5-7].

Однако исследований, посвященных оценке характера изменений интервала QT на отдельных этапах анестезии и операционного стресса, не проводилось, а работы о методах профилактики и коррекции указанных нарушений являются единичными и носят предварительный и экспериментальный характер [18, 21].

В этой связи поиск фармакологических методов профилактики фатальных аритмических осложнений и коррекции внутриклеточных метаболических нарушений представляется важной и востребованной задачей. При этом превентивное применение традиционных антиаритмиков является не только недостаточным, так как они купируют лишь последствия указанных нарушений, но и небезопасным, так как сами могут инициировать удлинение QT и электрическую нестабильность миокарда [2, 5, 6, 18].

Учитывая важную роль свободных радикалов в патогенезе процессов реполяризации миокарда, которая сопровождается удлинением интервала QT, возможность применения кардиоцитопротективных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, для коррекции и предупреждения указанных нарушений в условиях хирургической травмы и общей анестезии, представляется оправданным. Особый интерес из цитопротекторов представляет мельдоний, как препарат, обладающий антиоксидантной активностью, а также способностью стимулировать экспрессию NO сосудистым эндотелием, оптимизировать энергетическую цепочку синтеза АТФ за счет торможения окисления длинноцепочечных жирных кислот путем инактивации карнитин-зависимого их транспорта в митохондрии, что, в свою очередь, активирует менее кислородзатратный путь окисления глюкозы, [6, 7]. Не вызывает сомнения, что оптимизация энергообмена в кардиомиоцитах должна сопровождаться улучшением их электрофизиологических параметров и стабилизацией процессов реполяризации, особенно в условиях гипоксии и ишемии.

Цель работы – оценить состояние производных интервала QT у больных с хроническими формами ИБС в течение различных периоперационных периодов общей анестезии при проведении плановой открытой холецистэктомии, а также определить возможность использования мельдония (Милдроната®) для профилактики нарушений продолжительности производных интервала QT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое рандомизированное исследование включено 40 пациентов (31 женщина и 9 мужчин) в возрасте $58,9 \pm 3,9$ года с диагнозом ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, стадия ремиссии, которым выполнена плановая открытая холецистэктомия в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза с применением искусственной вентиляции легких

(ИВЛ). У всех пациентов указанная патология сочеталась с хронической ИБС – стабильная стенокардия напряжения (ССН) I-II ФК. Больные распределялись на две группы: 1-я – контрольная, получавшая традиционную терапию в периоперационном периоде (n=22); 2-я – основная (n=18), в которой традиционная терапия дополнялась мельдонием (Милдронат® Grindex).

Для получения однородных выборок и равномерного распределения пациентов между группами использовали стратифицированную рандомизацию (критерии стратификации – пол, возраст и функциональный класс стенокардии). Группы по половому, возрастному составу достоверно не отличались (p>0,05). Состояние объективного статуса пациента оценивалось по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists), которая оценивает наличие и степень компенсации системных заболеваний. Оно соответствовало 1-2 классу (пациенты, не имеющие системных заболеваний, и пациенты с компенсированным системным заболеванием, без нарушения функции, не вносящим существенных ограничений в физическую и социальную активность).

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте 45-65 лет (мужчины, женщины в состоянии менопаузы).
2. Наличие документально верифицированного до операции диагноза ИБС, стабильная стенокардия напряжения, I-II ФК (на основе данных анамнеза, амбулаторной карты, результатов холтеровского мониторирования ЭКГ (наличие эпизодов депрессии сегмента ST при физической нагрузке) и осмотра кардиолога).
3. Соответствие объективного статуса больных 1-2 классу по ASA.
4. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Острые формы ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда в анамнезе, давностью менее 6 месяцев.
2. Выраженные стойкие нарушения ритма и проводимости – «злокачественные» желудочковые аритмии (по классификации J.T. Bigger, 1983).
3. Нестабильность гемодинамики в предоперационный период.
4. Хроническая сердечная, дыхательная, а также почечная и печеночная недостаточность.
5. Дисгидрии и дисэлектролитные расстройства тяжелой и средней степени тяжести.
6. Сахарный диабет и выраженные нарушения жирового обмена III ст.
7. Отказ от участия в исследовании или фармакотерапии.

Среди больных с наличием стабильной стенокардии напряжения (ССН) I ФК (n=22) до включения в исследование 7 принимали при ухудшении состояния (эпизодически) β-блокаторы (метопролол 50-100 мг) и дезагреганты (ацетилсалициловую кислоту 75-100 мг); 11 пациентов не принимали никакой антиангинальной и дезагрегантной терапии. Среди пациентов с ССН II ФК (n=18) 9 пациентов принимали β-блокаторы, пролонгированные нитраты (изосорбида динитрат 10-20 мг) и дезагреганты только при появлении ангиальных приступов, 8 пациентов принимали их постоянно.

Индукция анестезии осуществлялась диазепамом, прекураризация – рокурония бромидом, пипекурония бромидом, вводный наркоз – фентанилом и пропофолом. Поддержание анестезии – пропофолом, фентанилом, дроперидолом, миоплегия – пипекурония бромидом. Милдронат вводился в/в, в течение 4 суток, в дозе 500 мг, 2 раза в сутки по схеме: за сутки накануне оперативного вмешательства 500 мг, в/в; в день операции – во время премедикации 500 мг, в/в и в раннем послеоперационном периоде 500 мг, в/в; в течение последующих 2 суток после операции по 500 мг 2 раза в сутки, в/в. Продолжительность анестезии – 107±18 мин. Дозы препаратов соответствовали инструкциям производителей.

У всех пациентов во время операции проводился мониторинг АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислорода, капнографии, которые оставались в пределах средних нормальных значений. Анализ и расчет производных интервала QT проводился автоматически в рамках суточного холтеровского мониторинга ЭКГ комплексом «Кардиотехника 04-8» (АОЗТ «Инкарт») в 12 стандартных отведениях в течение 4 суток: сутки до операции, сутки, в течение которых выполнялась операция, и последующие 2 суток. Наблюдение и регистрация ЭКГ было последовательно разделено на следующие временные периоды: 1 – накануне операции (в течение суток до операции, в период с 24 часов до 6 часов перед операцией (18 часов); 2 – 6 часов перед операцией; 3 – введение в анестезию – от премедикации до разреза кожи (62±6,7 мин); 4 – поддержание анестезии – от разреза кожи до прекращения подачи анестетиков (57±14 мин); 5 – выход из анестезии – от прекращения подачи анестетиков до восстановления самостоятельного дыхания, сознания, мышечного тонуса (48±11 мин); 6 – на 2-е сутки после операции (18 ч).

Для повышения объективной и информативной оценки продолжительности интервала QT использовали скорректированное (с поправкой на ЧСС) значение интервала QT (QTc) и показа-

тель дисперсии интервалов QT (DQT) [2, 3, 5, 20]. Величина DQT рассчитывалась как разница между наибольшим (QTmax) и наименьшим (QTmin) значениями интервала QT, измеренными в 12 стандартных отведениях ЭКГ [13, 20, 21]. Показатели QTс и DQT рассчитывались как среднее значение в час в течение каждого периода наблюдения и представлены в миллисекундах. Большинство исследователей предлагают считать пределами нормы QTс у взрослых в среднем не более 440-450 мс и укорочение – менее 320-350 мс, а DQT – 20-50 мс [2, 4, 13, 19, 22]. Регистрация, расшифровка и анализ полученных данных, а также аппаратная и программная часть комплекса проводились в соответствии с программным обеспечением и инструкцией к прибору.

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладных программ «SPSS 13.0 for Windows». Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки характера динамики исследуемых параметров в различные периоды периоперационного наблюдения изменения каждого из показателей сопоставляли с его величиной в период «накануне операции», который принимали за 100%.

Для выявления динамики показателей сравнивались значения каждой из групп в период «накануне операции» с остальными периодами попарно с использованием t-теста для сравнения двух зависимых выборок. Также проведен сравнительный анализ различий между кон-

трольной группой и группой, получавшей милдронат, путем сравнения показателей в течение каждого периода наблюдения при помощи критерия Стьюдента, при этом значения в контрольной группе приняты за 100%. В связи с различной продолжительностью периодов наблюдения и для возможности их сравнительной оценки рассчитывались средние значения показателей за 1 час и средние значения за период. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и его среднеквадратичного отклонения (M±m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения показателей QTс и DQT в период «накануне операции» между контрольной группой и группой, получавшей милдронат, достоверно не отличались.

Анализ продолжительности интервала QTс показал, что у пациентов, получавших традиционную периоперационную терапию, удлинение QTс наблюдалось в 90,9% случаев (n=20), а при использовании милдроната зарегистрировано удлинение интервала QTс в 83,3% случаев (n=15).

Оценка динамики показателя QTс в отдельные периоды периоперационного наблюдения (табл. 1, рис. 1) выявила его удлинение по отношению к исходным данным только в контрольной группе в периоды введения на 10,1% (p=0,03), поддержания на 9,3% (p=0,03) и выхода из анестезии на 8,4% (p=0,04).

Таблица 1

Table 1

Динамика продолжительности интервала QTс (мс/ч) в периоперационном периоде у пациентов исследуемых групп (M±m)

Dynamics of the duration of the QTс (ms/h) interval in the perioperative period (M±m)

№	Группы больных Groups of patients	Периоперационные периоды Perioperative periods					
		Накануне операции (18 часов) On the eve of the operation (18 hours)	Период перед операцией (6 часов) Period before surgery (6 hours)	Введение в анестезию Introduction to anesthesia	Поддержание анестезии Maintenance of anesthesia	Выход из анестезии Withdrawal from anesthesia	2-е сутки после операции (18 часов) 2 days after surgery (18 hours)
1	Контроль Control	443.2±13.3	453.3±17.6	487.9±15.2 [#]	484.6±13.5 [#]	480.4±11.4 [#]	460.2±18.2
2	Милдронат Mildronate	442.7±12.3	421.5±20.4	458.4±14.5	446.4±12.3*	462.9±17.8	440.4±12.1

Примечание: [#] – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды соответствует p<0,05; * – достоверность различий между показателями контрольной и основной групп, p<0,05.

Note: [#] – significance of the difference between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods p<0.05; * – significance the difference between the indicators control and main groups, p<0.05.

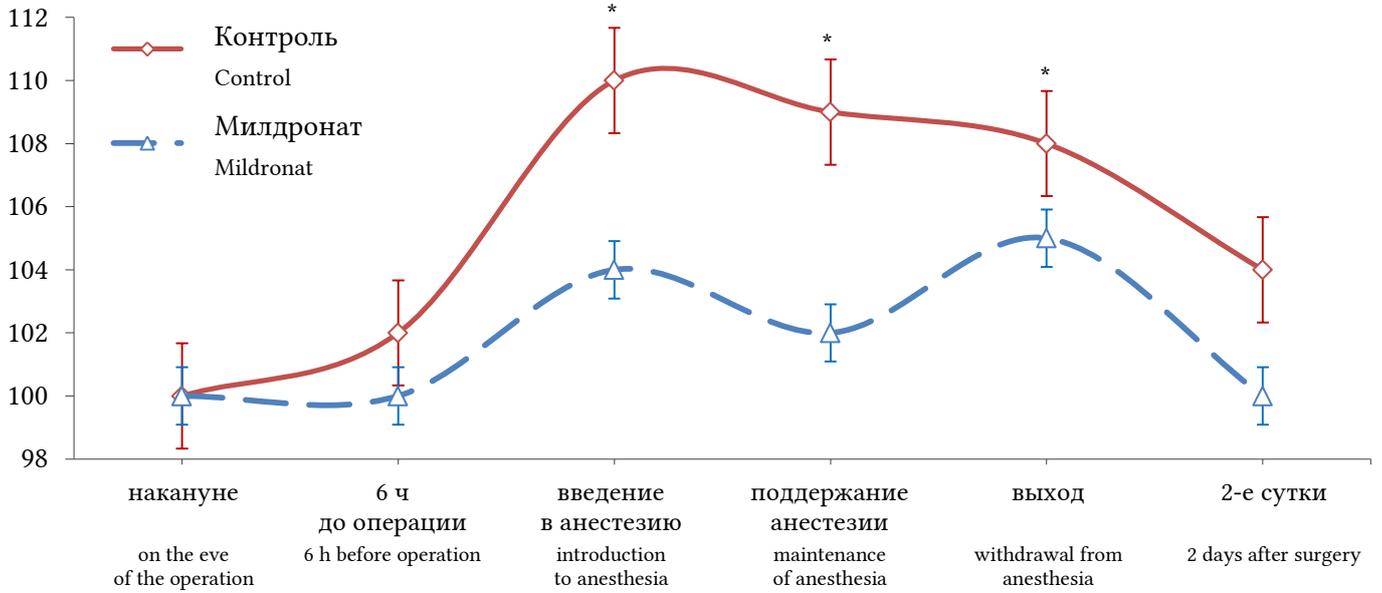


Рис. 1. Динамика показателя QTc в периоперационном периоде (% мс/ч).

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды.

Fig. 1. Dynamics of the QTc indicator in the perioperative period (% ms/h).

Note: * – significance of the difference ($p < 0,05$) between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods.

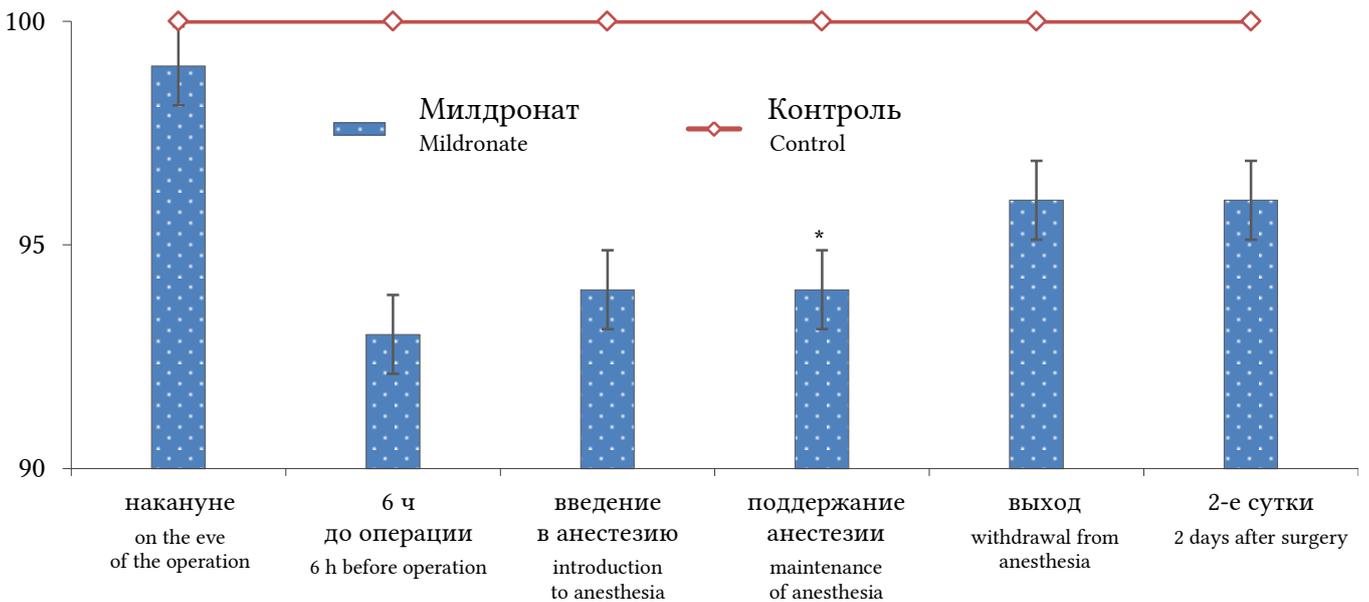


Рис. 2. Влияние милдроната на показатель QTc в периоперационном периоде (% мс/час).

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды.

Fig. 2. Effect of mildronate on indicators of QTc in perioperative period (% ms/hour).

Note: * – significance of the difference ($p < 0,05$) between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods.

Сравнительный анализ величины интервала QTc между контрольной группой и группой, получавшей милдронат (рис. 2), выявил более низкие их значения при терапии милдронатом, в период поддержания анестезии на 6,4% ($p = 0,04$).

При анализе динамики показателя DQT в течение различных периодов наблюдения установлено его увеличение по сравнению с исходными значениями только в контрольной группе (табл. 2, рис. 3). Так, величина DQT возрастала в 6-часовой период перед операцией на 48,7% ($p = 0,04$) и в большей степени во время

Динамика индекса DQT (мс/ч) в периоперационном периоде (M±m)

Dynamics of the DQT index (ms/h) in the perioperative period (M±m)

№	Группы больных Groups of patients	Периоперационные периоды Perioperative periods					
		Накануне операции (18 часов) On the eve of the operation (18 hours)	Период перед операцией (6 часов) Period before surgery (6 hours)	Введение в анестезию Introduction to anesthesia	Поддержание анестезии Maintenance of anesthesia	Выход из анестезии Withdrawal from anesthesia	2-е сутки после операции (18 часов) 2 days after surgery (18 hours)
1	Контроль Control	18.5±3.2	29.7±4.3 [#]	43.8±6.2 ^{##}	32.4±4.5 [#]	28.4±3.5 [#]	19.4±3.9
2	Милдронат Mildronate	20.7±3.8	27.4±4.5	29.2±3.5 [*]	16.1±4.3 [*]	17.2±2.4 [*]	18.3±3.3

Примечание: [#] – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды соответствует $p < 0,05$; ^{##} – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды, $p \leq 0,01$; ^{*} – достоверность различий между показателями контрольной и основной групп соответствует уровню значимости $p \leq 0,05$.

Note: [#] – significance of the difference between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods, $p < 0,05$; ^{##} – significance of the difference between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other period, $p \leq 0,01$; ^{*} – significance the difference between the indicators control and main groups, $p < 0,05$.

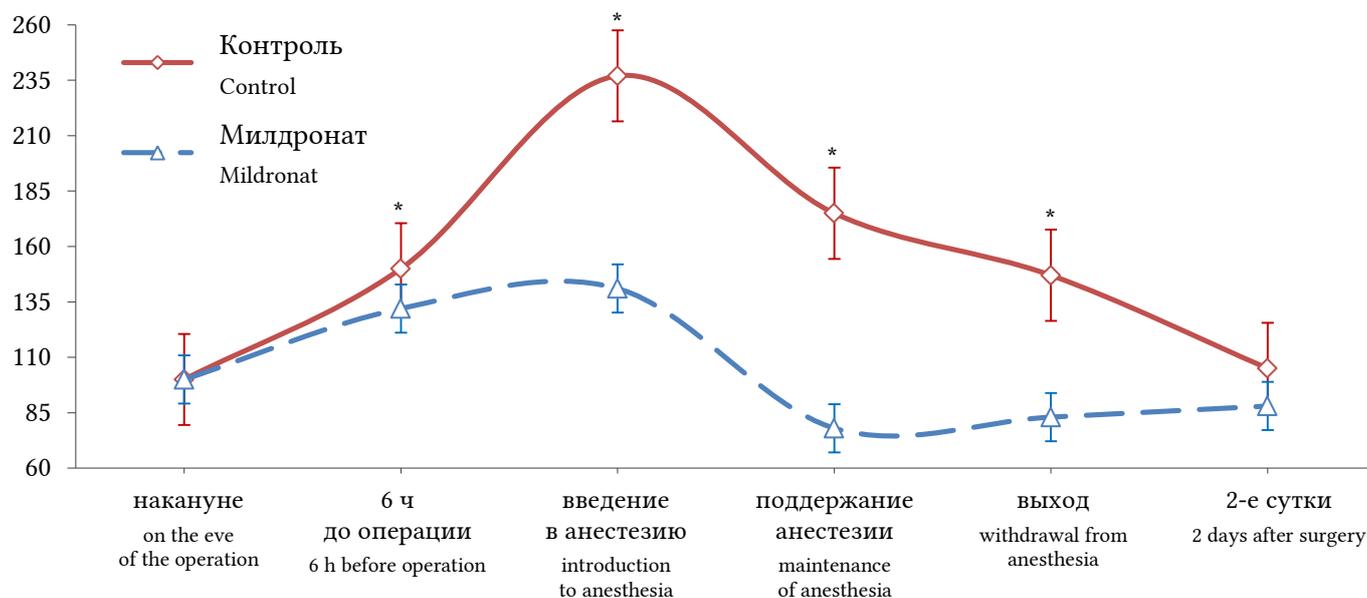


Рис. 3. Динамика показателя DQT в периоперационном периоде (% мс/час).

Примечание: ^{*} – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды.

Fig. 3. Dynamics of the DQT index in the perioperative period in patients (% ms/hour).

Note: ^{*} – significance of the difference ($p < 0,05$) between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods.

введения в анестезию – на 136,8% ($p = 0,0001$), а также в периоды поддержания и выхода из наркоза на 75,1% ($p = 0,01$) и 68,4% ($p = 0,04$) соответственно.

При сравнительном анализе величины DQT между контрольной и основной группами (рис. 4) выявлены более низкие ее значения у

пациентов, получавших милдронат, в периоды введения на 33,3% ($p = 0,04$), поддержания на 50,3% ($p = 0,01$) и выхода из анестезии на 36,8% ($p = 0,01$).

При сравнении общей продолжительности удлинения интервала QTc в процентном соотношении за весь периоперационный период установлено (табл. 3), что наблюдалось

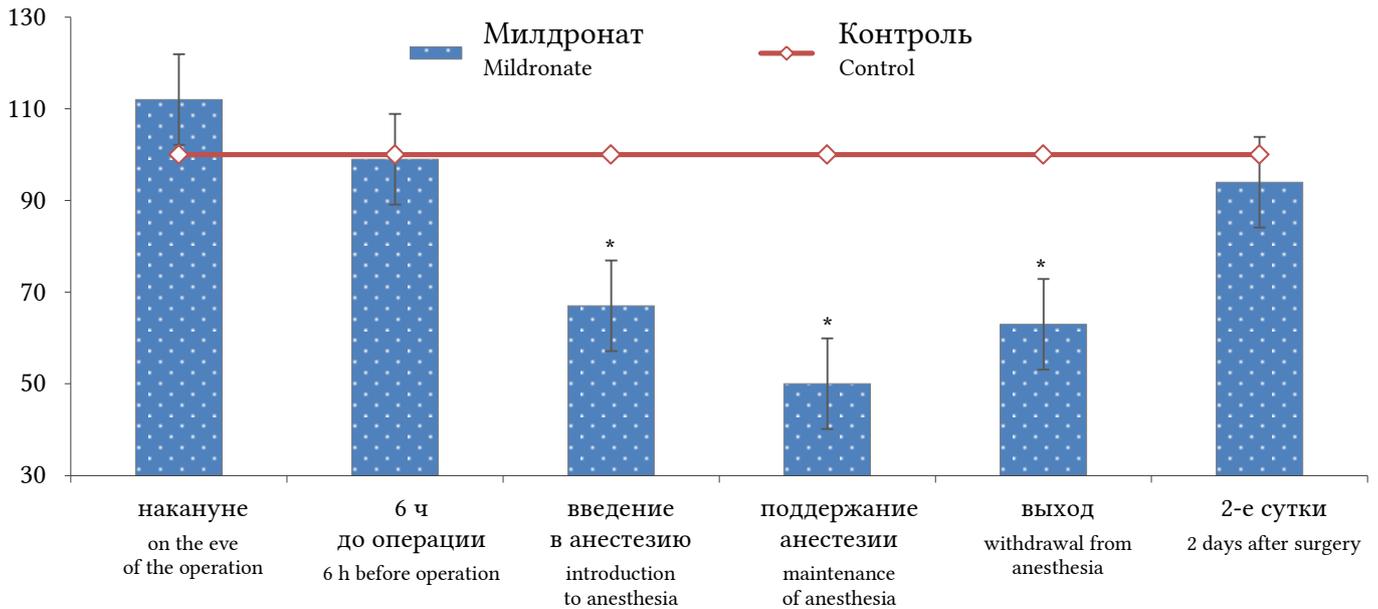


Рис. 4. Влияние милдроната на показатель DQT в периоперационном периоде (% мс/ч).

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями в период «накануне операции» и в остальные периоды.

Fig. 4. The effect of mildronate on DQT indicators in the perioperative period (% ms/h).

Note: * – significance of the difference ($p < 0,05$) between the indicators in the period "on the eve of the operation" and in other periods.

Таблица 3

Table 3

Общая продолжительность удлинения интервала QTc в течение всего периоперационного периода (M±m)

The total duration of prolongation of the QTc interval during the entire perioperative period (M±m)

№	Группы больных Groups of patients	Периоперационный период (%) Perioperative periods (%)
1	Контроль Control	59.6±6.8
2	Милдронат Mildronate	35.8±5.2*

Примечание: достоверность различий между показателями контрольной и основной групп соответствует уровню значимости * – $p \leq 0,05$.

Note: significance of the difference between the indicators in the control and the main groups * – $p \leq 0.05$.

удлинение значений QTc на 23,8% ($p=0,03$) меньше при использовании милдроната, чем среди пациентов в контрольной группе (оценивалась общая продолжительность времени, в течение которой фиксировалось удлинение интервала QTc и выражалась в процентах от общей продолжительности регистрации QTc при холтеровском мониторинге).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что операционный стресс способствует удлинению показателя QTc и повышению значений DQT в течение наиболее нестабильных этапов периоперационного наблюдения (введения, поддержания и выхода из анестезии), когда уровень операционного

стресса особенно высок [8]. Обращает на себя внимание, что величины QTc и DQT становятся близки к исходным во всех группах лишь ко вторым суткам после операции, что также свидетельствует о негативном влиянии операционного стресса на их состояние.

Установлено, что включение милдроната в периоперационную терапию, приводило к отсутствию удлинения значений QTc и DQT у пациентов с наличием хронических форм ИБС.

Полученные результаты свидетельствуют об удлинении интервала QT в периоперационном периоде вследствие операционного стресса, что позволяет их расценивать в качестве прогностических маркеров электрической нестабильности

миокарда и проводить дифференцированную оценку изменений показателей QTc и DQT в отдельные периоды общей анестезии, на что указывает их существенное увеличение во время наиболее напряженных этапов периоперационного наблюдения – введения, поддержания и выхода из анестезии и их нормализации после операции [8]. Полученные результаты, вероятно, являются следствием влияния составляющих операционного стресса и общей анестезии, способствующих удлинению интервала QT, таких, как гипоксия, ишемия, дисэлектролитные расстройства, применение анестетиков, транквилизаторов, барбитуратов, нейролептиков, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, пожилой возраст и латентный синдром удлиненного QT [2, 4, 5, 16, 17, 21]. Увеличение значений DQT в период 6 часов перед операцией, возможно, обусловлен вегетативным дисбалансом и физиологической циркадной напряженностью в ночные и ранние утренние часы, а также явлениями тревоги перед операцией [10].

Отсутствие удлинения интервала QTc и увеличения значений DQT при использовании милдроната, вероятно, связано с улучшением энергообмена кардиомиоцитов и стабилизацией трансмембранного электролитного баланса вследствие уменьшения проявлений окислительного стресса. Указанные механизмы стабилизируют электрофизиологическую активность миокарда, что позволяет упорядочить процессы реполяризации и уменьшить электрическую нестабильность миокарда, особенно в условиях гипоксии и/или ишемии [8].

Представленные результаты исследования позволяют рекомендовать использование цитопротектора милдроната с целью профилактики удлинения интервала QT у больных с хроническими формами ИБС в комплексной периоперационной фармакотерапии во время комбинированного эндотрахеального наркоза при проведении холецистэктомии лапаротомным доступом.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Периоперационный период выполнения холецистэктомии лапаротомным доступом у пациентов с хроническими формами ИБС в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза сопровождался удлинением продолжительности интервала QTc и увеличением значений DQT только в контрольной группе. Удлинение значений QTc наблюдалось в периоды введения, поддержания и выхода из анестезии, а значения DQT возрастали в периоды 6 часов

перед операцией, введения, поддержания и выхода из анестезии.

2. Включение милдроната в протокол периоперационной фармакотерапии сопровождалось отсутствием удлинения продолжительности интервала QTc и увеличения значений DQT. Более низкие значения QTc выявлены среди больных, получавших милдронат, в период поддержания анестезии, а значения DQT отличались ниже, чем в контрольной группе, в периоды введения, поддержания и выхода из анестезии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 29.06.2007 г.). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Михин В.П., Сумин С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Волкова Н.А. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста; Богословская Е.Н., Еремин П.А. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста; Авдеева Н.Н. – анализ полученных данных, подготовка текста; Громнацкий Н.И., Аникин В.В. – анализ полученных данных, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004;(6):15–19 [Vetshev P.S., Sulimov V.A., Nogtev P.V. Cholecystocardial syndrome in clinical practice. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2004;(6):15–19. (in Russ.)]
2. Гринь В.К. *Дисперсия интервала QT*. Донецк: УкрНТЭК. 2003.193 с. [Grin V.K. *Dispersion of the QT interval*. Donetsk: UkrNTEK. 2003.193 p. (in Russ.)]
3. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь в лекциях С.П. Боткина. *Університетська клініка*. 2008;4(1):56–67 [Gubergritz N. B. Cholelithiasis in lectures by S. P. Botkin. *Universitets'ka klinika*. 2008;4(1):56–67 (in Russ.)]
4. Довгалевский П.Я., Рыбак О.К., Бурлака А.Н., Лазарева Е.В., Каткова Л.А., Довгалевский Я.П., Раковский М.Е. Временная негомогенность реполя-

- ризации миокарда желудочков у практически здоровых людей: нормативные значения длительности и дисперсии интервала QT и его производных. *Вестник аритмологии*. 2006;(44):30–34 [Dovgalevskiy P.Ya., Rybak O.K., Burlaka A.N., Lazareva E.V., Katkova L.A., Dovgalevskiy Ya.P., Rakovskiy M.E. Temporal inhomogeneity of ventricular myocardial repolarization in practically healthy people: normative values of the duration and variance of the QT interval and its derivatives. *Journal of arrhythmology*. 2006;(44):30–34 (in Russ.)]
5. Лиманкина И.Н. Синдром удлинённого интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*. 2008;(52):66–71 [Limankina I.N. Long QT interval syndrome and problems of safety of psychopharmacotherapy. *Journal of arrhythmology*. 2008;(52):66–71 (in Russ.)]
 6. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2014;2(16):33–41 [Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and perspectives. Part 2. *he Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;2(16):33–41 (in Russ.)]
 7. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. *Кардиология*. 2015;55(10):90–95 [Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and prospects. *Cardiology*. 2015;55(10):90–95 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.90-95
 8. Морган-мл. Дж. Эдвард, Марри Михаил М. Дж. *Клиническая анестезиология*; пер. с англ. 4-е изд. Москва: БИНОМ, 2014. 1203 с. [Morgan-Jr. J. Edward, Murray Mikhael M. J. *Clinical Anesthesiology*. trans. from English 4th ed. Moscow: BINOM, 2014. 1203 p. (in Russ.)].
 9. Синьков А.В. Синдром удлинённого и укорочённого интервала QT в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(23):1732–1736 [Sinkov A.V. The syndrome of prolonged and shortened QT interval in clinical practice. *Russian Medical Journal*. 2014;22(23):1732–1736 (in Russ.)]
 10. Ткаченко В.И. *Нормальная физиология человека*. 2-е изд. Москва: Медицина, 2005. 910 с. [Tkachenko, V.I. *Normal human physiology*. 2nd ed. Moscow: Meditsina, 2005. 910 p. (in Russ)]
 11. Фурман Н.В., Шматова С.С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):311–315 [Furman N.V., Shmatova S.S. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(3): 311–315 (in Russ.)]
 12. Balasubramaniyam N., Palaniswamy C., Aroon W.S., Khera S., Balasubramanian G., Harikrishnan P., Doshi J.V., Nabors C. et al. Association of corrected QT interval with long-term mortality in patients with syncope. *Arch Med Sci*. 2013;9(6): 1049–1054. DOI: 10.5114/aoms.2013.39383
 13. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electro cardiograms. *Heart*. 1920;(7):353–370.
 14. Bello C.L., Mulay M., Huang X., Patyna S., Dinolfo M., Levine S., Van Vugt A., Toh M. et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7045–7052. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1521
 15. Chugh S.S., Reinier K., Singh T., Uy-Evanado A., Sotocanu C., Peters D., Mariani R., Gunson K. et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119(5):663–670. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797035
 16. Crotti L., Celano G., Dagradi F., Schwartz P.J. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;(3):18. DOI: 10.1186/1750-1172-3-18
 17. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. 1990;63(6): 342–344. DOI: 10.1136/hrt.63.6.342
 18. Etchegoyen C.V., Keller G.A., Mrad S., Cheng S., Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4):210–222. DOI: 10.2174/1574884713666180223123947
 19. Foroughi M., Karkhaneh Yousefi Z., Majidi Tehrani M., Noori Foroutaghe A., Ghanavati A., Hassantash S.A. Prolonged QT interval and coronary artery bypass mortality due to heart failure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009;17(6):604–607. DOI: 10.1177/0218492309349068
 20. Higham P.D., Campbell R.W. QT dispersion. *Br Heart J*. 1994;71(6):508–510. DOI: 10.1136/hrt.71.6.508
 21. Kim T.Y., Choi B.J., Koo Y., Lee S., Yoon D. Development of a Risk Score for QT Prolongation in the Intensive Care Unit Using Time-Series Electrocardiogram Data and Electronic Medical Records. *Healthc Inform Res*. 2021;27(3):182–188. DOI: 10.4258/hir.2021.27.3.182
 22. Kligfield P., Lax K.G., Okin P.M. QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: definition by linear regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1547–1555. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00351-8
 23. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N., Jones S.J., Thomas S.H. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000;355(9209):1048–1052. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02035-3
 24. Schwartz P.J. *The long QT syndrome*. New York: Futura Publishing Company, 1997. 427 p.
 25. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole, Q-T, in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J*. 1947;33(1):14–26. DOI: 10.1016/0002-8703(47)90421-3
 26. Trinkley K.E., Page R.L. 2nd, Lien H., Yamanouye K., Tisdale J.E. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1719–1726. DOI: 10.1185/03007995.2013.840568
 27. van de Kraats G.B., Slob J., Tenback D.E. Reduction of prolonged QTc-interval related risks in treatment with neuropharmacological drugs. Recommendations

- for clinical practice. *Tijdschr Psychiatr.* 2007;49(1): 43–47. (in Dutch)
28. Vieweg W.V., Wood M.A., Fernandez A., Beatty-Brooks M., Hasnain M., Pandurangi A.K. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging.* 2009;26(12):997–1012. DOI: 10.2165/11318880-000000000-00000
29. Yi G., Crook R., Guo X.H., Staunton A., Camm A.J., Malik M. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1998;63(3):271–279. DOI: 10.1016/s0167-5273(97)00318-5
30. Yi G., Poloniecki J., Dickie S., Elliott P.M., Malik M., McKenna W.J. Is QT dispersion associated with sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(3):209–215. DOI: 10.1111/j.1542-474x.2001.tb00110.x

Поступила в редакцию 12.09.2021

Подписана в печать 22.11.2021

Для цитирования: Михин В.П., Сумин С.А., Волкова Н.А., Богословская Е.Н., Еремин П.А., Авдеева Н.Н., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Изменение величины интервала QT на различных этапах периоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях общей анестезии. *Человек и его здоровье.* 2021;24(3):22–32. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/03

CHANGE IN THE VALUE OF THE QT INTERVAL AT VARIOUS STAGES OF THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH CORONARY ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER GENERAL ANESTHESIA

© *Mikhin V.P.¹, Sumin S.A.¹, Volkova N.A.¹, Bogoslovskaya E.N.¹, Eremin P.A.¹, Avdeeva N.N.¹, Gromnatsky N.I.¹, Anikin V.V.²*

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² **Tver State Medical University (TSMU)**

4, Sovetskaya St., Tver, Tver region, 170100, Russian Federation

Objective. To evaluate the status of QT interval derivatives in patients with chronic IHD during different perioperative periods of planned open cholecystectomy under general anaesthesia and to determine the possibility of using meldonium for prevention of QT interval dysfunction.

Materials and methods. Patients with the diagnosis of cholelithiasis with verified forms of chronic CHD (angina I and II AC) were divided into 2 groups: Group 1 was the control group with conventional perioperative therapy, and Group 2 was the main group with additional meldonium. The dynamics of the corrected QT interval (QTc) and the variance of the QT interval (DQT) were assessed. Analysis was performed by means of daily Holter ECG monitoring, in which 6 time periods were singled out: 1 – the day before the operation (18 hours); 2 – hours before the operation; 3 – induction into anaesthesia; 4 – maintenance of anaesthesia; 5 – withdrawal from anaesthesia; 6 – the day 2 after the operation (18 hours).

Results. The increase in QTc and DQT values during induction, maintenance and withdrawal from anaesthesia was detected only in the control group. The inclusion of meldonium in perioperative therapy in patients with CHD was accompanied by the absence of QTc interval prolongation and an increase in DQT values in the periods of induction, exit and maintenance of anaesthesia.

Conclusion. The perioperative period was accompanied by a prolongation of the QTc interval and an increase in DQT values in the group receiving conventional therapy. The inclusion of meldonium was accompanied by no increase in QTc and DQT during most follow-up periods.

Keywords: QT interval; corrected QT interval; QT interval variance; myocardial repolarization; myocardial electrical instability; meldonium.

Mikhin Vadim P. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Sumin Sergey A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7053-2278. E-mail: ser-sumin@ya.ru

Volkova Natalja A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy of ICE, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3861-8645, E-mail: volkova-nataly@yandex.ru (correspondence author)

Bogoslovskaya Elena N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3807-2918. E-mail: elen-bogoslovskay@yandex.ru

Eremin Pavel A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy of ICE, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0003-4086-9117. E-mail: pavel-eryomin@yandex.ru

Avdeeva Natalja N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of The Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7152-6347. E-mail: avdeeva.natalja12@yandex.ru

Gromnatskiy Nikolai I. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: gromnackijni@kursksmu.net

Anikin Viktor V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Medicine, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethical Committee of Kursk State Medical University (Protocol No. 1 of June 11, 2013), and the voluntary informed consent for study participation was obtained from every patient.

AUTHORS CONTRIBUTION

Mikhin V.P., Sumin S.A. – development of the concept and design of the study, final approval for the publication of the manuscript; Volkova N.A. – the material collecting, literature analysis, analysis of the obtained data, preparing the text; Bogoslovskaya E.N., Eremin P.A. – analysis of the obtained data and interpretation; Avdeeva N.N. – analysis of the obtained data, preparing the text; Gromnatsky N.I., Anikin V.V. – analysis of the obtained data, editing.

Received 12.09.2021

Accepted 22.11.2021

For citation: Mikhin V.P., Sumin S.A., Volkova N.A., Bogoslovskaya E.N., Eremin P.A., Avdeeva N.N., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Change in the value of the QT interval at various stages of the perioperative period in patients with coronary ischemic heart disease under general anesthesia. *Humans and their Health*. 2021;24(3):22–32. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/03