

УДК 616.12-008.331.1:612.-12-009.3.86]-07-085.225.2(045)

## ДИНАМИКА 0,1ГЦ-КОМПОНЕНТЫ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛОМ И АТЕНОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

О.В. Шевченко\*, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев,  
О.М. Посненкова, А.Н. Струнина, А.А. Свистунов\*

\*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»  
ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий

Изучалась динамика 0,1Гц-механизмов вегетативной регуляции сердца у больных артериальной гипертонией (АГ) на фоне лечения фозиноприлом и атенололом. Обследованы 49 больных АГ (46±7 лет), которые получали лечение фозиноприлом и атенололом. Мощность 0,1Гц-компоненты спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) оценивали в ходе пассивной ортостатической пробы. **Результаты:** На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечалось сопоставимое снижение уровня АД. Атенолол обуславливал достоверное снижение ЧСС в ходе ортостатической пробы. Динамика мощности 0,1Гц-компоненты сопоставима на фоне приема данных препаратов. **Заключение:** фозиноприл и атенолол оказывают сходное воздействие на 0,1Гц-механизмы вегетативной регуляции сердца у больных АГ. **Ключевые слова:** артериальная гипертония, вегетативная регуляция, фозиноприл, атенолол.

## THE DYNAMICS OF 0,1HZ-COMPONENT OF HEART RATE VARIABILITY AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AT TREATMENT BY FOSINOPRIL AND ATENOLOL

O.V. Shevchenko\*, A.R. Kiselev, V.I. Gridnev,  
O.M. Posnenkova, A.N. Strunina, A.A. Svistunov\*

\*Saratov State Medical University, Russia  
Saratov Institute of Cardiology

*Aim: to study dynamics of the 0,1Hz-component of the heart rate variability (HRV) spectrum in patients with arterial hypertension taking fosinopril and atenolol. 49 patients with hypertension were enrolled (age - 46±7 years). Fosinopril and atenolol were administered consequently. The power of 0,1Hz-component of the HRV spectrum was assessed during a passive orthostatic test. Results: In patients taking fosinopril and atenolol comparable decrease of blood pressure was observed. Atenolol caused reliable decrease of a heart rate during orthostatic test. The power dynamics of 0,1Hz-component was comparable in patients taking fosinopril and atenolol. Conclusion: fosinopril and atenolol influenced similar on 0,1-Hz mechanisms of vegetative heart control system. Key words: arterial hypertension, vegetative regulation, fosinopril, atenolol.*

В настоящее время известно, что вариабельность сердечного ритма (ВСР) обусловлена влиянием комплекса регуляторных структур (корковые структуры головного мозга, ствольные и спинномозговые вегетативные центры, периферические вегетативные узлы и др.) с большим количеством внутренних связей [2, 3]. Согласно современным представлениям, 0,1 Гц-колебания, выявляемые в низкочастотном (LF) диапазоне спектра ВСР, характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [5, 7].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные β-адреноблокаторы рекомендованы для лечения больных с АГ. Известно, что действие данных групп препаратов реализуется в разных отделах сердечно-сосудистой системы: кардиоселективные β-адреноблокаторы действуют преимущественно на уровне сердца, иАПФ – на уровне сосудистого русла.

В патогенезе артериальной гипертонии (АГ) значительную роль играют функциональные нарушения механизмов регуляции уровня системного АД, одной из причин которых является дисфункция вегетативной регуляции сердца. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных β-адреноблокаторов могут обуславливать различия в их влиянии на

центральные механизмы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, в частности, сердца, что может стать основой для индивидуального выбора гипотензивного препарата для монотерапии.

**Целью данной работы** являлось сравнение динамики мощности 0,1Гц-компоненты спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных артериальной гипертонией (АГ) на фоне лечения фозиноприлом и атенололом.

### Материалы и методы

В исследование включены 49 пациентов (30 мужчин и 19 женщин) в возрасте 46±7 лет с нелеченной или неадекватно леченной ранее АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [4], находившихся на лечении и обследовании в клинике Саратовского НИИ кардиологии. Все пациенты дали добровольное согласие на включение их в данное исследование.

Критерии включения: возраст 35-60 лет, АГ I-II степени, отсутствие гипотензивной терапии в течение 7 дней.

Критерии исключения: наличие ИБС, мозговые инсульты в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий, микроальбуминурия (>150 мг/л), гипертоническая ретинопатия (степени Салюс II-III), выраженный атеросклероз периферических артерий, сердечная недо-

статочность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСР, проводимая регуляторная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов иАПФ с удовлетворительным контролем уровня АД.

Введение микроальбуминурии более 150 мг/л в качестве критерия позволяет исключить поражение почек при АГ как органа-мишени [7]. Диагноз нефрогенной артериальной гипертонии исключался перед включением пациента в исследование.

Указанные критерии включения и исключения из исследования позволяют утверждать, что исследуемая группа больных АГ характеризуется функциональными нарушениями вегетативной регуляции сердца, не имеющими в своей основе значимых органических изменений, что позволяет изучать влияние групп антигипертензивных препаратов исключительно на вегетативную регуляцию сердца.

Всем больным проводились 12-канальная электрокардиография, доплер-эхокардиография, определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips — IP (США), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (протеинурия), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии, что соответствует степени Салюс II-III).

В качестве параметра для индивидуального динамического наблюдения за 0,1 Гц-компонентой спектра ВСР использовалась спектральная мощность низкочастотного (0,04-0,15 Гц) диапазона спектра ВСР. Измерение уровня АД и регистрация ритмограмм производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

перед началом приема иАПФ (фозиноприл),  
в конце третьей недели приема иАПФ (фозиноприл), перед его отменой,

на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии, перед началом приема кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора (атенолол),

в конце третьей недели приема кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора (атенолол).

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа:

горизонтальное положение при спонтанном дыхании,

вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°).

Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. Ритмограмма регистрировалась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, что позволяет исключить влияние переходных процессов адаптации функции сердца. Продолжительность регистрации ритмограмм на каждом этапе составляла 10 минут.

В качестве представителя группы иАПФ в исследовании был использован фозиноприл в дозе 20 мг/сут, группы  $\beta$ -адреноблокаторов – атенолол в дозе 100 мг/сут. Лечение производилось под контролем уровня АД. Длительность этапа терапии фозиноприлом – 3 недели, длительность этапа отсутствия антигипертензивной терапии – 2 недели, длительность этапа терапии атенололом – 3 недели. Общая продолжительность наблюдения – 8 недель.

Наличие в протоколе исследования двухнедельного перерыва в лечении необходимо для исключения эффекта на вегетативную регуляцию сердца проведенного лечения иАПФ при моделировании ситуации стартовой терапии  $\beta$ -адреноблокатором. Подобный перерыв в лечении позволяет условно считать, что исходные записи перед лечением иАПФ и  $\beta$ -адреноблокатором получены в сопоставимых условиях без лечения.

Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00), что позволяет исключить влияние суточных колебаний ВСР [1, 6, 8] на результаты исследования.

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14-го порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Для дальнейшего анализа выделялся низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) диапазон [1], в котором вычислялась спектральная мощность (в  $\text{мс}^2$ ) спектра ВСР. Для спектрального анализа отбирались ритмограммы, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных параметров мощности диапазонов спектра ВСР произведена проверка нулевой гипотезы о соответствии их закону нормального распределения в исследуемой группе на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка W. Выявлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСР не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Для статистических расчетов применялись программные пакеты «MS Excel 2003» и «Statistica 6.1».

### Результаты и обсуждение

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемой группы больных АГ приведена в таблице 1. Необходимо отметить относительную однородность группы по возрасту, результатам клинического обследования и таким анамнестическим показателям, как длительность АГ, уровень САД и ДАД (табл. 1).

На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечалось достоверное снижение значений САД в исследуемой группе больных АГ, относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела (табл. 2). По уровню ДАД отмечалась статистически недостоверная тенденция к снижению абсолютных значений данного показателя в исследуемой группе больных АГ на фоне гипотензивной терапии (табл. 2). Полученные данные динамики уровня АД на этапах исследования свидетельствуют о клинически значимом гипотензивном эффекте фозиноприла и атенолола. Степень снижения уровня САД и ДАД на фоне приема каждого из препаратов, относительно исходного уровня, сопоставима между собой.

При переходе в положение ортостаза на фоне приема фозиноприла происходило повышение уровня ЧСС. Прием атенолола обуславливал достоверное снижение уровня ЧСС в вертикальном и горизонтальном положениях больного и уменьшал прирост ЧСС при переходе в ортостаз (табл. 3). Данное наблюдение свидетельствует о достоверном влиянии атенолола на состояние вегетативного баланса, в частности, снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Мощность низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР, характеризующего согласно современным представлениям свойства центральных механизмов вегетативной регуляции сердца (0,1 Гц-колебаний в ВСР), в положении лежа после приема фозиноприла и атенолола была сопоставима и достоверно не отличалась от таковой до начала приема каждого из препаратов. Динамика мощности LF-диапазона спектра при переходе в вертикальное положение была сопоставима на фоне приема данных препаратов в изучаемой группе больных АГ, при этом оба препарата обуславливали тенденцию к снижению мощности LF-диапазона спектра ВСР при переходе в положение ортостаза в среднем по группе (табл. 3). В результате отмечалось достоверное и сопоставимое снижение мощности в положении стоя. Мощность LF-диапазона спектра ВСР на 3-й неделе приема фозиноприла была сопоставима с таковой при приеме атенолола и была достоверно ниже, относительно исходных значений до начала лечения указанными лекарственными препаратами. Необходимо отметить, что отмена фозиноприла и перерыв до начала приема атенолола способствовали восстановлению значений мощности LF-диапазона на этапах ортостатической пробы в среднем по группе до уровня исходного перед началом приема фозиноприла (табл. 3). Таким образом, фозиноприл и атенолол не влияют

на функциональный статус центрального (0,1 Гц) механизма вегетативной регуляции сердца в условиях покоя, но несколько снижают его адаптационные возможности при изменении условий функционирования, в частности, переходе в положение ортостаза, что проявляется тенденцией к снижению мощности LF-диапазона.

Исходя из полученных результатов, можно сделать заключение, что фозиноприл (иАПФ) и атенолол ( $\beta$ -адреноблокатор) оказывают сходное воздействие на центральные 0,1 Гц-механизмы вегетативной регуляции сердца у больных АГ, оцениваемые по мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР, при сопоставимости гемодинамических эффектов. При этом атенолол, являясь представителем группы  $\beta$ -адреноблокаторов, более выражено воздействует на состояние симпато-парасимпатического баланса. Выявленные особенности, вероятно, обусловлены тем, что системный уровень АД является ведущим фактором, определяющим функциональный статус вегетативной регуляции сердца, позволяя применять любой из препаратов ( $\beta$ -адреноблокатор или иАПФ) при условии достижения целевого уровня АД.

#### Заключение

Полученный результат имеет значение для понимания принципов вегетативной регуляции сердца у больных АГ и изменений ее свойств на фоне лечения различными гипотензивными препаратами. Гипотензивные препараты двух фармакологических групп ( $\beta$ -адреноблокаторы и иАПФ) оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции в целом при условии достижения целевого уровня АД. Исключение составляет прямое воздействие  $\beta$ -адреноблокаторов на симпатический отдел вегетативной нервной системы, что делает их более предпочтительными для применения у пациентов с выраженной симпатикотонией.

Таблица 1

#### Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ

Параметр	Больные АГ (n=49)
Пол	Мужчин - 19, женщин - 31
Возраст, лет	46 $\pm$ 7
Данные анамнеза	
Курение, чел (%)	6%
Длительность АГ, лет	5 (3; 9)
САД <sub>макс</sub> , мм.рт.ст.	170 (160; 180)
ДАД <sub>макс</sub> , мм.рт.ст.	100 (100; 110)
Частота гипертонических кризов, в год	3 (0; 10)
Данные клинического обследования	
Холестерин общий, мг/дл	179 (161,5; 204)
Триглицериды, мг/дл	89 (81; 98)
Креатинин, мг/дл	0,78 (0,75; 0,8)
ФВ, %	66 (63; 67)
Небольшая ГЛЖ, чел (%)	7 (14,9%)

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm m$  (при нормальном распределении) или  $Me$  (25%; 75%).

**Динамика уровня САД и ДАД на фоне приема фозиноприла и ателолола у больных АГ на этапах исследования, n = 49**

Показатели	Фозиноприл		Ателолол	
	Исходно	3-я неделя	Исходно	3-я неделя
САД (лежа), мм.рт.ст.	130 (120; 135)	120 (110; 125)*	125 (110; 130)	115 (110; 130)*
ДАД (лежа), мм.рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (75; 85)	75 (70; 80)
САД (стоя), мм рт.ст.	130 (120; 135)	117 (110; 125)*	120 (110; 130)	115 (110; 130)*
ДАД (стоя), мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (75; 90)	75 (70; 80)

Примечание: \* - достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя до лечения. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

Таблица 3

**Динамика мощности LF-диапазона спектра ВСР и средней ЧСС на фоне приема фозиноприла и ателолола у больных АГ на этапах исследования, n = 49**

Показатели	Фозиноприл		Ателолол	
	Исходно	3-я неделя	Исходно	3-я неделя
Горизонтальное положение				
LF, $mc^2$	314 (175; 521)	301 (125; 397)	242 (123; 459)	271 (184; 416)
ЧСС, уд/мин	64 (59; 70)	72 (63; 78) <sup>+</sup>	68 (63; 78)	61 (53; 71) <sup>+</sup>
Вертикальное положение				
LF, $mc^2$	349 (185; 571)	237 (146; 481)* <sup>+</sup>	285 (170; 423)	221 (151; 397)* <sup>+</sup>
ЧСС, уд/мин	82 (72; 89)*	92 (85; 98)* <sup>+</sup>	88 (78; 97)*	72 (61; 79)* <sup>##</sup>

Примечание: \* - достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; <sup>+</sup> - достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя до лечения; <sup>#</sup> - достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя на фоне лечения фозиноприлом. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. - 2002. - №24. - С. 65-86.
2. Баевский, Р. М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом / Р. М. Баевский // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. - М.: Медицина, 1976. - 161 с.
3. Парин, В. В. Введение в медицинскую кибернетику / В. В. Парин, Р. М. Баевский. - М: Медицина, 1966. - 150 с.
4. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) / Д. В. Преображенский, А. В. Маренич, Н. Е. Романова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2000. - №3. - С. 56-59.
5. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra / L. Bernardi, C. Passino, G. Spadacini et al. // Frontiers of blood pressure and heart rate analysis. - Amsterdam: IOS Press; 1997. - P. 241-225.
6. Heart rate dynamics during human sleep / C. Cajochen, J. Pischke, D. Aeschbach et al. // Physiol Behav. - 1994. - № 55(4). - P. 769-774.
7. Malik, M. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure / M. Malik, A. J. Camm // Am Heart J. - 1994. - № 127. - P. 1376-1381.
8. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease / D. Sapoznikov, M. H. Luria, Y. Mahler et al. // J. Electrocardiol. - 1992. - № 25(3). - P. 175-184.

