

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК616.12-008.331.1:616.1-009.86]-085.225.5:612-019(045)

Оригинальная статья

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Р. Киселев — ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, Центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **А.С. Караваев** — ГОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, доцент, кандидат физико-математических наук; **В.И. Гриднев** — ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, руководитель Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат медицинских наук; **О.М. Посненкова** — ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, Центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **В.А. Шварц** — ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, аспирант; **В.И. Пономаренко** — Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук; **М.Д. Прохоров** — Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук; **Б.П. Безручко** — ГОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, профессор, доктор физико-математических наук.

COMPARISON OF DYNAMIC OF AUTONOMIC CONTROL INDICES IN CARDIOVASCULAR SYSTEM UNDER THE TREATMENT BY ACE INHIBITOR (ENALAPRIL) AND BETA-BLOCKER (METOPROLOL) IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

A.R. Kiselev — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Centre of New Cardiological Informational Technologies, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **A.S. Karavaev** — Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Faculty of Nano- and Biotechnologies, Assistant Professor, Candidate of Physical and Mathematical Science; **V.I. Gridnev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Head of Centre of New Cardiological Informational Technologies, Candidate of Medical Science; **O.M. Posnenkova** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Centre of New Cardiological Informational Technologies, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **V.A. Shvartz** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Post-graduate; **V.I. Ponomarenko** — Saratov Branch of Institute of Radio Engineering and Electronics n.a. V.A. Kotelnikov, Chief Research Assistant, Doctor of Physical and Mathematical Science; **M.D. Prokhorov** — Saratov Branch of Institute of Radio Engineering and Electronics n.a. V.A. Kotelnikov, Chief Research Assistant, Doctor of Physical and Mathematical Science; **B.P. Bezruchko** — Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Faculty of Nano- and Biotechnologies, Department of Dynamic Modelling and Biomedical Engineering, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Science.

Дата поступления — 08.12.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

А.Р. Киселев, А.С. Караваев, В.И. Гриднев и соавт. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертонией. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 61–72.

Цель – сравнительная оценка влияния эналаприла и метопролола на синхронизацию механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови. Материалы и методы. В исследование включено 42 больных АГ I-II степени в возрасте 49±9 лет. Регистрация 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца (ВСР) и микроциркуляции крови производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании, продолжительностью каждого этапа пробы – 10 мин. Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВСР в HF и LF диапазонах. Результаты. Эналаприл и метопролол оказывали сопоставимый гипотензивный эффект. У больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией лечение обоими препаратами способствовало восстановлению функционального взаимодействия 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови. Однако эналаприл более предпочтителен при лечении больных АГ с преобладанием нарушения вегетативной регуляции микроциркуляции крови. Метопролол оказывал положительное влияние на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов у пациентов с преобладанием дисфункции вегетативной регуляции сердца, а также при симпатикотонии. У больных АГ с исходно удовлетворительным уровнем синхронизации 0,1 Гц-механизмов регуляции при лечении обоими гипотензивными препаратами наблюдалось их функциональное разобщение. Заключение. Дифференциация подхода к выбору схемы гипотензивной терапии у больных АГ может быть основана на индивидуальных особенностях системной вегетативной дисфункции, в частности, с учетом уровня синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе исходно и на фоне лечения.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, синхронизация, 0,1 Гц-ритм, эналаприл, метопролол.

A.R. Kiselev, A.S. Karavaev, V.I. Gridnev et al. Comparison of dynamic of autonomic control indices in cardiovascular system under the treatment by ACE inhibitor (Enalapril) and beta-blocker (Metoprolol) in patients with hypertension. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, iss. 1, p. 61–72.

The objective of the present research was to compare the influence of Enalapril and Metoprolol on synchronization of 0.1 Hz-regulation of heart and blood microcirculation. 42 patients aged 49±9 years old with hypertension I, II were included in the study. 0.1 Hz-oscillations in heart rate variability (HRV) and blood microcirculation were registered during the passive orthostatic sign while breathing spontaneously. The duration of each test was 10 minutes. Synchronization was estimated as a phase difference between 0.1 Hz-rhythms in heart rate and in filling of blood microcirculation. Quantitative measures of synchronization were also estimated. In addition frequency values of HRV spectrum in LF- and HF-ranges were assessed. Enalapril and Metoprolol had comparable effect on blood pressure reduction. Treatment with both Enalapril and Metoprolol in patients with significant vegetative dysfunction resulted in repair of functional interaction between 0.1 Hz-regulation of heart and blood microcirculation. Enalapril was preferred in hypertensive patients

with prevalence of disorders of vegetative regulation of blood microcirculation. Metoprolol influenced positively on 0,1 Hz-rhythm synchronization in patients with predominance of heart vegetative regulation dysfunction and in patients with sympathicotonia. In patients with hypertension and initially normal level of synchronization of 0.1 Hz-mechanisms treatment with Enalapril or Metoprolol caused functional dissociation. Differentiated approach to the choice of hypertensive therapy should consider individual peculiarities of system vegetative dysfunction. The level of synchronization of 0.1 Hz-rhythms in cardiovascular system should especially be evaluated initially and during the treatment.

Key words: vegetative regulation, synchronization, 0.1 Hz-rhythm, Enalapril, Metoprolol.

Введение. В соответствии с современными представлениями колебания в сердечно-сосудистой системе с частотой около 0,1 Гц характеризуют свойства центрального звена ее вегетативной регуляции [1-4]. Известно, что 0,1 Гц-ритмы выявляются на уровне различных отделов сердечно-сосудистой системы, в частности, ритме сердца, колебаниях уровня кровяного давления в аорте, кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Указанные 0,1 Гц-ритмы могут быть синхронизованы между собой [5, 6]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии. С физиологической точки зрения синхронизацию между 0,1 Гц-ритмами можно рассматривать как результат адекватного функционального взаимодействия отделов сердечно-сосудистой системы при адаптации к изменяющимся условиям функционирования.

Известно, что вегетативная дисфункция играет значительную роль в патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Одними из наиболее часто используемых групп антигипертензивных препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные β -адреноблокаторы [7]. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных β -адреноблокаторов могут обуславливать различия в их влиянии на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы, так как точки приложения действия данных препаратов находятся в разных отделах сердечно-сосудистой системы: кардиоселективные β -адреноблокаторы действуют преимущественно на уровне сердца, иАПФ – на уровне сосудистого русла.

Целью данной работы являлась сравнительная оценка влияния эналаприла (иАПФ) и метопролола (кардиоселективный β -адреноблокатор) на вегетативную регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы у больных АГ на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в вариабельности сердечного ритма (BCP) и кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), а также общепринятых спектральных показателей BCP.

Методы. В исследование включено 42 пациента (60% женщин) в возрасте 49 ± 9 лет с нелеченной или неадекватно леченной ранее АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [7], находившихся на лечении и обследовании в клинике ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий. 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.

Критериями исключения являются: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), мозговые инсульты и

транзиторные ишемические атаки в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий, микроальбуминурия (>150 мг/л), гипертоническая ретинопатия (степени Салюс II-III), выраженный атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатия, сахарный диабет, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу BCP, проводимая регулярная терапия β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, иАПФ с удовлетворительным контролем уровня АД.

Введение микроальбуминурии более 150 мг/л в качестве критерия исключения обусловлено тем, что микроальбуминурия является одним из ранних признаков поражения почек у больных АГ [8], что позволяет исключить поражение почек при АГ как органически [7] и влияния почечной дисфункции на результаты исследования показателей вегетативной регуляции сердца. Диагноз нефрогенной артериальной гипертонии исключался при предварительном обследовании перед включением в исследование каждого из пациентов.

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 механизмы вегетативной регуляции сердца.

Большинство пациентов (81% от общей группы) до включения в исследование принимали те или иные гипотензивные препараты, в частности, β -адреноблокаторы присутствовали в предшествующей терапии у 31,0% больных АГ, иАПФ — у 59,5%, блокаторы кальциевых каналов — у 11,9%, диуретики — у 23,8%, препараты из категории «прочее» — у 16,7%. Все включенные в исследование пациенты не принимали гипотензивные препараты в течение не менее 7 дней.

Всем больным проводились следующие исследования: синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), фотоплетизмограммы с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), 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 (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии при осмотре глазного дна, что соответствует степени Салюс II-III).

По результатам клинического обследования нарушений систолической функции левого желудочка сердца и зон локальной гипо- и акинезии выявлено не было, уровень креатинина находился в пределах нормальных значений, у ряда больных АГ (~1/4 об-

Ответственный автор — Киселев Антон Робертович
410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141,
ФГУ СарНИИК Росмедтехнологий.
Тел.: (8452) 20-62-69.
E-mail: antonkis@rambler.ru

щей группы) отмечался несколько повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов (табл. 1). Необходимо отметить относительную однородность группы по возрасту, результатам клинического обследования и таким анамнестическим показателям, как длительность АГ, уровень САД и ДАД.

Синхронная регистрация сигналов ЭКГ, фотоплетизмограмм и механической записи дыхания производилась с частотой 250 Гц при 12-ти разрядном разрешении. Запись фотоплетизмограмм (кровенаполнение сосудов МЦР) проводилась при помощи пульсоксиметрического датчика, помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. При помощи записи дыхания контролировались спонтанность дыхания, отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания во время регистрации записей, тем самым исключались произвольные влияния на сердечно-сосудистую систему со стороны дыхания, т.е. все исследования проводились в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания. В условиях спонтанного дыхания можно оценивать реализацию тех или иных механизмов вегетативной регуляции в условиях естественного взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Регистрация изучаемых сигналов (ритмограмм, фотоплетизмограмм и дыхания), измерение уровня АД, согласно принятому протоколу исследования, производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема эналаприла;
2. в конце третьей недели приема эналаприла, перед его отменой;
3. на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии, перед началом приема метопролола;
4. в конце третьей недели приема метопролола.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа:

1. горизонтальное положение при спонтанном дыхании;
2. 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. Регистрация сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации изучаемых сигналов на каждом этапе составляла 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00), что позволяет исключить влияние суточных колебаний вегетативного тонуса на результаты исследования.

Лекарственные препараты для исследования выбирались в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии [7]. В качестве представителя группы иАПФ в исследовании был использован эналаприла малеат («Ренитек»; Merck Sharp & Dohme, B.V.) в дозе 20 мг/сут, группы β-адреноблокаторов — метопролола тартрат («Корвитол»; Berlin-Chemie AG / Menarini Group) в дозе 100 мг/сут. Прием производился под контролем уровня АД. Длительность этапа терапии эналаприлом — 3 недели, длительность этапа отсутствия антигипертензивной терапии (период «отмыва») — 2 недели, длительность этапа терапии метопрололом — 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 эналаприлом при моделировании ситуации стартовой терапии метопрололом. Подобный перерыв в лечении позволяет условно считать, что исходные записи перед лечением эналаприлом и метопрололом получены в сопоставимых условиях без лечения.

Для дальнейшего изучения синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнении сосудов МЦР и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) отбирались записи сигналов ЭКГ и фотоплетизмограмм, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и пере-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных АГ в общей группе

Параметр	Больные АГ (n=42)
Пол	60% женщин
Возраст, лет	49 ± 9
Данные анамнеза	
Курение, %	19
Длительность АГ, лет	5 (3; 10)
САД _{макс} , мм.рт.ст.	175 (160; 190)
ДАД _{макс} , мм.рт.ст.	110 (100; 110)
Частота гипертонических кризов, в год	1 (0; 5)
Данные клинического обследования	
Холестерин общий, мг/дл	180 (160; 194)
Триглицериды, мг/дл	86 (76; 103)
Креатинин, мг/дл	0,78 (0,73; 0,82)
ФВ, %	68 (64; 70)
Небольшая ГЛЖ, %	19
ИМТ, кг/м ²	29,6 (27,2; 32,5)

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

ходных процессов. Использовался метод изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизованности 0,1 Гц-ритмов (Патент на изобретение № 2374986 от 10.12.2008, приоритет от 22.07.2008).

При выделении периодики в ВСР с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов, устраняя высокочастотные колебания – HF (более 0,15 Гц), связанные преимущественно с дыханием, и очень низкочастотные колебания – ULF (менее 0,05 Гц). После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу ϕ_1 периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта [9]. При обработке сигнала фотоплетизмограмм выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСР. Записи фотоплетизмограмм анализировались нами как периодический волновой процесс, и специального изучения отдельных показателей кривой сигнала мы не проводили. Сигнал фотоплетизмограммы подвергался такой же фильтрации, как сигнал ВСР, устранялись HF-, и ULF-колебания. Затем вычислялась фаза ϕ_2 периодических 0,1 Гц-колебаний в фотоплетизмограмме, используя преобразование Гильберта.

Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности R-R интервалов и из фотоплетизмограммы, мы определяли, вычисляя разность фаз:

$$\varphi = \phi_1 - \phi_2,$$

где φ – обобщенная разность фаз, или относительная фаза [10]. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором φ колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. можно считать, что имеет место фазовая синхронизация.

По зависимости разности фаз от времени мы подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации, т.е. время, на протяжении которого 0,1 Гц-ритмы были синхронизованы во время записи ЭКГ и фотоплетизмограммы, а также выражали его в процентах от длительности всей записи, т.е. определяли суммарный процент синхронизации S . Участки синхронизации мы определяли по форме графика зависимости разности фазы от времени, выделяя участки на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения. С помощью такого показателя синхронизации S мы характеризовали относительное время синхронизации между ритмами с частотой около 0,1 Гц в сигнале фотоплетизмограммы и ВСР. Вычисление значений S выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008613908 от 15.08.2008).

В качестве «порогового» значения показателя S , выше которого можно считать качество функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и сосудов МЦР удовлетворительным, было принято 25%. Данное значение выбрано на основе теоретических рассуждений, что для обеспечения адекватных адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы наравне с механизмами местной и гуморальной регуляции необходимо участие центральных 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции

в течение не менее 25% общего времени функционирования системы кровообращения.

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) [11], в которых вычислялась спектральная мощность (в мс^2). Изучение данных показателей ВСР позволяет оценивать как общее состояние системы вегетативной регуляции сердца, так и состояние ее отдельных механизмов.

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции и клинического статуса общая группа больных АГ дважды была разделена на подгруппы в зависимости от влияния каждого из изучаемых гипотензивных препаратов (эналаприл и метопролол) на индивидуальную динамику качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР:

1. По влиянию эналаприла:
 - a. «положительное» влияние (38% общей группы);
 - b. «отрицательное» влияние (62% общей группы).
2. По влиянию метопролола:
 - a. «положительное» влияние (47% общей группы);
 - b. «отрицательное» влияние (53% общей группы).

Для выполнения указанного разделения общей группы больных АГ на подгруппы использовались условные критерии оценки динамики качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР на основе изучения показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ($\Delta S, \pm\%$). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считалось, когда динамика значений $S_{\text{лежа}}$ и $S_{\text{стоя}}$ была положительная на фоне приема препарата, т.е. для выполнения условия $(S_{\text{лежа после лечения}} - S_{\text{лежа до лечения}}) \geq 0$ и $(S_{\text{стоя после лечения}} - S_{\text{стоя до лечения}}) \geq 0$. Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считалось «отрицательным».

Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ в выделенных подгруппах представлена в таблице 2. По полу, возрасту, ИМТ, фракции выброса левого желудочка и биохимическим показателям крови выделенные подгруппы сопоставимы.

Выявлены некоторые отличия подгрупп больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием метопролола по предшествующему гипотензивному лечению, в частности, в подгруппе с «отрицательным» эффектом метопролола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов предшествующая схема лечения была представлена преимущественно и АПФ (70,6%) и β -адреноблокаторами (29,4%), тогда как другие группы гипотензивных препаратов практически не применялись, при этом во второй подгруппе больных АГ все категории гипотензивных препаратов были представлены в достаточном количестве (табл. 2).

Достоверных отличий по предшествующему лечению между подгруппами больных АГ с различным влиянием эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов выявлено не было (табл. 2).

Учитывая, что при включении в исследование все пациенты не получали гипотензивного лечения не менее 7 дней, значение выявленных анамнести-

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ в подгруппах, выделенных по влиянию эналаприла и метопролола на качество функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции сердца и сосудов МЦР

Показатель	Эналаприл		Метопролол	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Пол, % женщин	56% женщин	62% женщин	53% женщин	65% женщин
Возраст, лет	48 ± 7	49 ± 8	52 ± 9	47 ± 8
Предшествующее лечение				
β-адреноблокаторы, %	37,5	26,9	26,7	29,4
ИАПФ, %	68,8	53,8	40,0	70,6*
Блокаторы Са-каналов, %	6,3	15,4	26,7	0*
Диуретики, %	31,3	19,2	40,0	5,9*
Препараты из категории «прочее», %	12,5	19,2	26,7	5,9*
Данные обследования				
Холестерин общий, мг%	185 (165; 194)	175 (155; 195)	178 (163; 193)	167 (152; 193)
Триглицериды, мг%	85 (75; 104)	87 (76; 103)	89 (79; 102)	80 (66; 107)
Креатинин, мг%	0,78 (0,74; 0,80)	0,79 (0,74; 0,84)	0,78 (0,76; 0,83)	0,77 (0,74; 0,81)
ФВ, значение (%)	65 (62; 69)	68 (65; 70)	67 (65; 70)	65 (63; 69)
Небольшая ГЛЖ, %	19	19	40	12*
ИМТ, кг/м ²	30,7 (27,7; 35,0)	28,8 (26,4; 31,2)	29,7 (25,8; 30,8)	28,5 (26,6; 34,4)

Примечание: числовые данные представлены в виде M±σ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%); * – достоверные (p<0,05) отличия от подгруппы с «положительным» влиянием соответствующего препарата на вегетативную регуляцию.

ческих различий в предшествующем лечении для интерпретации результатов данного исследования можно принять незначимым.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных данных (показатель синхронизации S и спектральные показатели ВСП) произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка W. Выявлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСП 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%. Статистические расчеты при помощи программного пакета «Statistica 6.1».

Результаты. Сравнение гипотензивного эффекта эналаприла и метопролола. На фоне приема эналаприла и метопролола отмечалось достоверное и сопоставимое снижение значений САД и ДАД в исследуемой общей группе больных АГ, относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости гипотензивного эффекта эналаприла и метопролола как по уровню САД, так и ДАД.

Исследуемые подгруппы больных АГ, выделенные по влиянию эналаприла и метопролола на качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР, сопостави-

мы по гипотензивному эффекту указанных лекарственных препаратов. Принимая во внимание, что больные АГ в выделенных подгруппах существенно различаются по динамике свойств вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения, сопоставимость их по гипотензивному эффекту лечения свидетельствует, что особенности влияния эналаприла и метопролола на вегетативную регуляцию не связаны непосредственно с их влиянием на системный уровень АД.

Сравнение динамики синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнении сосудов МЦР на фоне приема эналаприла и метопролола в подгруппах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием эналаприла на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР. Динамика значений суммарного процента синхронизации S изучаемых 0,1 Гц-колебаний в ходе ортостатической пробы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом в подгруппах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием эналаприла на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР представлена на рисунке 1.

Вначале рассмотрим особенности динамики показателя синхронизации S в исследуемых подгруппах на фоне лечения эналаприлом.

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом эналаприла на 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным (p<0,05) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя на фоне лечения эналаприлом. В частности, в данной подгруппе доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ увеличилась на фоне лечения эналаприлом с ~20% до ~75% (p<0,05), доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ увеличилась с ~20% до

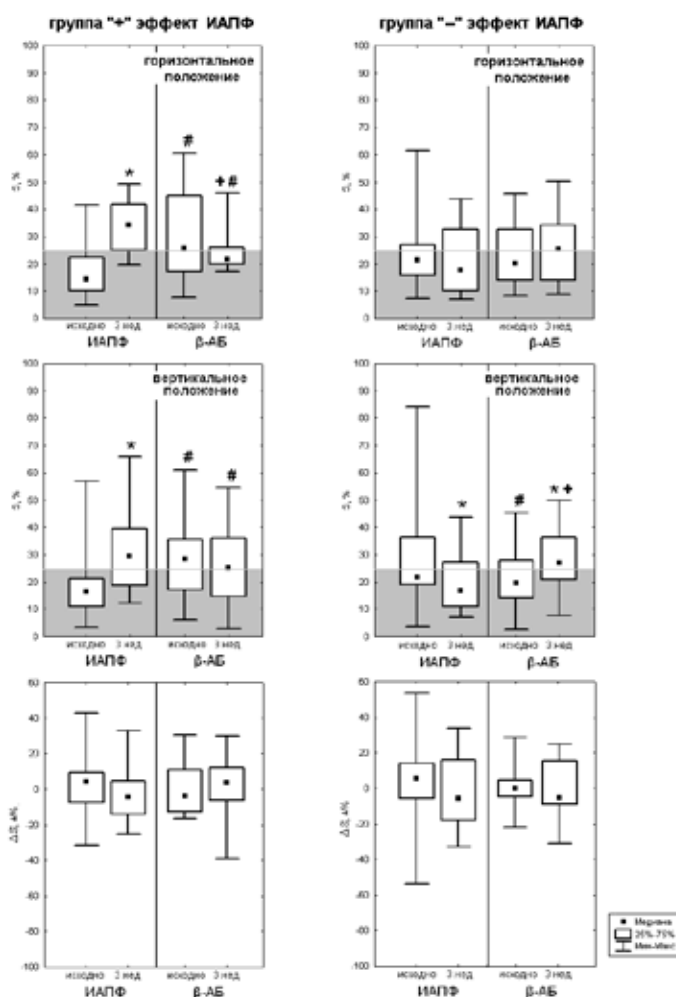


Рис. 1. Динамика значений суммарного процента синхронизации S на фоне лечения эналаприлом и метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием эналаприла на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения эналаприлом; # – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения эналаприлом); серым цветом выделена область значений S лежа $< 25\%$ и S стоя $< 25\%$.

Таблица 3

Динамика уровня САД и ДАД на фоне приема эналаприла и метопролола в общей группе больных АГ на этапах исследования, $n = 42$

Этап исследования	Ортостатическая проба	
	Горизонтальное положение	Вертикальное положение
САД, мм рт.ст.		
Исходно, перед назначением эналаприла	135,1 ± 10,2	136,9 ± 12,1
После 3-х недель лечения эналаприлом	128,1 ± 8,2*	124,8 ± 7,2*
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	136,1 ± 12,0	133,3 ± 11,4
После 3-х недель лечения метопрололом	128,8 ± 9,7*	127,1 ± 8,0*
ДАД, мм рт.ст.		
Исходно, перед назначением эналаприла	87,4 ± 8,2	92,4 ± 8,4
После 3-х недель лечения эналаприлом	79,8 ± 6,4*	82,8 ± 7,3*
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	85,2 ± 9,4	89,1 ± 9,1
После 3-х недель лечения метопрололом	82,6 ± 7,3	84,1 ± 8,6*

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (нормальное распределение).

~60% ($p < 0,05$), а доля больных АГ с $\Delta S > 0$ увеличилась с ~25% до ~45% ($p < 0,05$) (рис. 1). Значимой динамикой по показателю ортостатической динамики ΔS в указанной подгруппе не выявлено ($p > 0,05$).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом эналаприла на 0,1 Гц-регуляцию сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением значений показателя синхронизации S в положении стоя на фоне приема эналаприла. В частности, в данной подгруппе доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ уменьшилась на фоне лечения эналаприлом с ~45% до ~30% ($p < 0,05$). Относительно значений $S_{\text{лежа}}$ и ΔS значимой динамики в целом по подгруппе не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом эналаприла исходно до начала приема данного препарата характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими, относительно группы с «положительным» эффектом эналаприла, значениями показателей $S_{\text{лежа}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ ~30%, относительно ~20%) и $S_{\text{стоя}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ ~45%, относительно ~20%) (рис. 1).

После периода «отмыва» в обеих подгруппах больных АГ не наблюдалось достоверной ($p > 0,05$) динамики по всем изучаемым показателям синхронизации ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$ и ΔS), относительно достигнутого уровня их значений в конце этапа лечения эналаприлом (рис. 1).

На фоне последующего этапа лечения метопрололом достоверной динамики показателей синхронизации ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$, ΔS) в обеих подгруппах больных АГ, выделенных по влиянию эналаприла на функциональное взаимодействие 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и сосудов МЦР, не выявлено ($p > 0,05$), при этом подгруппы сохранили все отличительные особенности их друг от друга на момент начала лечения метопрололом (после периода «отмыва») (рис. 1). Исключение составила лишь динамика показателя $S_{\text{стоя}}$ в подгруппе больных АГ с «отрицательным» влиянием эналаприла, который достоверно ($p < 0,05$) увеличился на фоне приема метопролола (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ увеличилась с ~30% до ~60%) (рис. 1).

Сравнение динамики синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнении сосудов МЦР на фоне приема эналаприла и метопролола в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием метопролола на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР. Динамика значений суммарного процента синхронизации S изучаемых 0,1 Гц-колебаний в ходе ортостатической пробы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом в подгруппах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием метопролола на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР представлена на рисунке 2.

Вначале рассмотрим особенности динамики показателя синхронизации S в исследуемых подгруппах на фоне лечения непосредственно метопрололом.

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом метопролола на 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя на фоне лечения метопрололом. В частности, в данной подгруппе доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ увеличилась на фоне лечения метопрололом с ~28% до ~65% ($p < 0,05$),

доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ увеличилась с ~28% до ~50% ($p < 0,05$). Статистически значимой динамики показателя ΔS на фоне лечения метопрололом в данной подгруппе выявлено не было (рис. 2).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом метопролола на 0,1 Гц-регуляцию сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя на фоне лечения метопрололом. В частности, в данной подгруппе доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ уменьшилась на фоне лечения метопрололом с ~55% до ~25% ($p < 0,05$), доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ уменьшилась с ~78% до ~45% ($p < 0,05$). Статистически значимой динамики показателя ΔS на фоне лечения метопрололом в данной подгруппе выявлено не было (рис. 2).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом метопролола исходно до начала приема метопролола характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими, относительно подгруппы с «положительным» эффектом метопролола, значениями показателей $S_{\text{лежа}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ ~55%, относительно ~28%) и $S_{\text{стоя}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ ~78%, относительно ~28%). Особенностей значений показателя ΔS в исследуемых подгруппах перед началом этапа лечения метопрололом не выявлено (рис. 2).

Далее рассмотрим особенности динамики показателей синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе в указанных подгруппах пациентов на фоне предшествующего этапа лечения эналаприлом.

В подгруппе больных АГ с «положительным» эффектом метопролола достоверной динамики по изучаемым показателям синхронизации ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$, ΔS) на фоне приема эналаприла выявлено не было (рис. 2).

В группе больных АГ с «отрицательным» эффектом метопролола выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений показателя $S_{\text{лежа}}$ на фоне лечения эналаприлом (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ увеличилась с ~25% до ~60%) (рис. 2). По показателям синхронизации $S_{\text{стоя}}$ и ΔS статистически значимой динамики не выявлено.

До включения в исследование (исходно до лечения эналаприлом) подгруппы больных АГ с различным эффектом метопролола на вегетативную регуляцию были сопоставимы по значениям изучаемых показателей синхронизации (рис. 2). Также обе подгруппы пациентов с АГ характеризовались отсутствием динамики показателей синхронизации 0,1 Гц-ритмов ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$, ΔS) во время периода «отмыва» (после лечения эналаприлом) (рис. 2).

Сравнение динамики спектральных показателей variability сердечного ритма (VCP) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема эналаприла и метопролола. Во всех исследуемых подгруппах больных АГ (независимо от «положительного» или «отрицательного» влияния исследуемых препаратов на 0,1 Гц-вегетативную регуляцию) наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего уровня ЧСС в положении лежа и стоя и значений его ортостатической динамики $\Delta ЧСС$ на фоне приема метопролола (табл. 4). На этапе лечения эналаприлом и в течение последующего периода «отмыва» указанные показатели ЧСС достоверно не изменялись ($p > 0,05$) (табл. 4).

Мощность низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСП как в горизонтальном, так и вертикальном

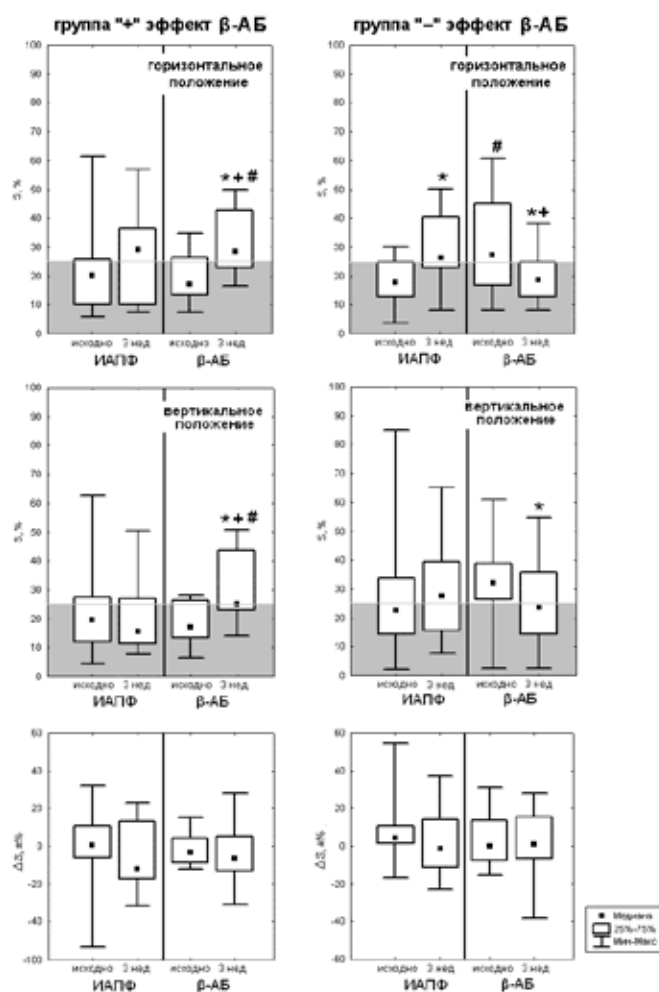


Рис. 2. Динамика значений суммарного процента синхронизации S на фоне лечения эналаприлом и метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием метопролола на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения эналаприлом; # – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения эналаприлом); серым цветом выделена область значений $S_{\text{лежа}} < 25\%$ и $S_{\text{стоя}} < 25\%$.

положениях тела испытуемого достоверно не менялась на этапах исследования у больных АГ с «положительным» влиянием эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов. Значения ортостатической динамики мощности данного диапазона спектра ВСР (ΔLF) в данной подгруппе пациентов достоверно ($p < 0,05$) повышались на фоне приема метопролола, оставаясь относительно неизменными в среднем по подгруппе на предшествующих этапах исследования (табл. 5).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» влиянием эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов на фоне приема каждого из гипотензивных препаратов (эналаприл, метопролол) отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение мощности LF-диапазона спектра ВСР в положении лежа и снижение показателя ΔLF . В вертикальном положении тела у пациентов данной подгруппы мощность LF-диапазона достоверно изменялась (в частности, повышалась) только на фоне приема метопролола (табл. 5). При этом данная подгруппа больных АГ характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) меньшими значениями показателей $LF_{\text{лежа}}$ и

$LF_{\text{стоя}}$ исходно в начале исследования (перед этапом приема эналаприла), а также $LF_{\text{лежа}}$ и ΔLF перед началом этапа лечения метопрололом, относительно пациентов с «положительным» влиянием эналаприла (табл. 5). Отметим что в данной подгруппе достигаемые на фоне лечения каждым из препаратов значения показателей $LF_{\text{лежа}}$, $LF_{\text{стоя}}$ и ΔLF были сопоставимы с таковыми во второй подгруппе.

При анализе подгрупп больных АГ, выделенных по влиянию метопролола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов, выявлено, что на фоне приема метопролола достоверно ($p < 0,05$) повышались значения показателей $LF_{\text{лежа}}$ и $LF_{\text{стоя}}$ в обеих подгруппах. Значения ΔLF достоверно изменялись (в частности, снижались) на фоне лечения метопрололом только в подгруппе больных АГ с «положительным» влиянием метопролола (табл. 5). В течение этапа лечения эналаприлом в указанных подгруппах больных АГ достоверно ($p < 0,05$) только снижались значения показателя ΔLF у пациентов с «положительным» эффектом метопролола и повышались значения $LF_{\text{стоя}}$ у пациентов с «отрицательным» эффектом (табл. 5). При этом подгруппа

Таблица 4

Значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и ее ортостатической динамики (Δ ЧСС, \pm уд/мин) на этапах исследования в подгруппах больных АГ

Этап исследования	Группы по эффекту эналаприла на синхронизацию 0,1Гц-ритмов		Группы по эффекту метопролола на синхронизацию 0,1Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	70 (67; 75)	75 (68; 82)	73 (67; 83)	70 (68; 76)
После 3-х недель лечения эналаприлом	70 (66; 81)	76 (69; 79)	76 (69; 82)	70 (65; 77)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	73 (68; 81)	77 (72; 88)	72 (68; 88)	77 (73; 82)
После 3-х недель лечения метопрололом	62 (58; 63) ⁺	61 (55; 67) ⁺	66 (58; 71) ⁺	58 (52; 63) ⁺
Вертикальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	86 (78; 93)*	89 (83; 99)*	85 (81; 101)*	86 (77; 90)*
После 3-х недель лечения эналаприлом	84 (77; 96)*	85 (81; 91)*	86 (81; 92)*	84 (76; 91)*
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	91 (85; 97)*	92 (85; 103)*	91 (83; 100)*	95 (89; 100)*
После 3-х недель лечения метопрололом	68 (65; 77)* ⁺	67 (58; 75)* ⁺	74 (67; 79)* ⁺	65 (59; 68)* ⁺
Ортостатическая динамика				
Исходно, перед назначением эналаприла	+15 (+8; +19)	+11 (+8; +19)	+10 (+8; +17)	+13 (+11; +19)
После 3-х недель лечения эналаприлом	+14 (+11; +15)	+10 (+7; +15)	+12 (+6; +15)	+14 (+8; +16)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	+19 (+12; +22)	+13 (+8; +15)	+12 (+8; +16)	+15 (+13; +20)
После 3-х недель лечения метопрололом	+8 (+6; +12) ⁺	+5 (+2; +9) ⁺	+8 (+2; +11) ⁺	+6 (+2; +11) ⁺

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом.

Таблица 5

Значения мощности низкочастотного (LF, мс^2) диапазона спектра ВСР и ее ортостатической динамики (Δ LF, \pm мс^2) на этапах исследования в подгруппах больных АГ

Этап исследования	Группы по эффекту эналаприла на синхронизацию 0,1Гц-ритмов		Группы по эффекту метопролола на синхронизацию 0,1Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	337 (159; 719)	197 (99; 362) \diamond	171 (91; 446)	263 (159; 460)
После 3-х недель лечения эналаприлом	276 (126; 796)	274 (179; 418) +	223 (129; 391)	286 (123; 761)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	333 (84; 678)	188 (74; 290) \diamond	247 (43; 333)	282 (84; 346)
После 3-х недель лечения метопрололом	269 (180; 649)	346 (157; 506) +	299 (106; 427) +	346 (171; 733) \diamond
Вертикальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	341 (77; 511)	216 (92; 331) \diamond	235 (94; 462)	255 (93; 397)
После 3-х недель лечения эналаприлом	341 (136; 541)	208 (147; 352)	187 (133; 336)	351 (178; 507) \diamond
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	204 (105; 619)	188 (92; 328)	186 (92; 328)	236 (123; 437) \diamond
После 3-х недель лечения метопрололом	346 (230; 500)	240 (131; 528) +	240 (162; 528) +	397 (131; 589) +
Ортостатическая динамика				
Исходно, перед назначением эналаприла	-46 (-188; +147)	+5 (-81; +68)	+3 (-50; +223)	-49 (-121; +68) \diamond
После 3-х недель лечения эналаприлом	+6 (-200; +199)	-56 (-184; +44) +	-44 (-184; +44) +	-33 (-163; +85)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	-40 (-281; +51)	+45 (-19; +114) \diamond	+36 (-267; +132)	+16 (-71; +91)
После 3-х недель лечения метопрололом	-10 (-213; +271) +	-65 (-193; +55) +	-10 (-138; +212) +	-150 (-220; +243)

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом; \diamond – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в группе с «+» эффектом препарата.

Значения мощности высокочастотного (HF, мс²) диапазона спектра ВСР и ее ортостатической динамики (ΔHF , \pm мс²) на этапах исследования в подгруппах больных АГ

Этап исследования	Группы по эффекту эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов		Группы по эффекту метопролола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	154 (81; 494)	77 (48; 179) \diamond	103 (49; 179)	144 (59; 229) \diamond
После 3-х недель лечения эналаприлом	180 (83; 478)	142 (71; 258) +	131 (87; 182)	157 (73; 310)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	201 (49; 380)	93 (36; 183) \diamond	93 (28; 347)	97 (49; 380)
После 3-х недель лечения метопрололом	200 (90; 427)	265 (70; 512) +	265 (65; 427) +	188 (74; 551) +
Вертикальное положение				
Исходно, перед назначением эналаприла	67 (29; 248)*	56 (31; 119)*	76 (33; 228)	55 (31; 115)*
После 3-х недель лечения эналаприлом	106 (26; 173)*	90 (41; 137)* +	63 (35; 133)*	93 (42; 171)* + \diamond
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	78 (17; 204)*	50 (30; 109)*	69 (21; 196)*	53 (19; 137)
После 3-х недель лечения метопрололом	101 (64; 155)*	133 (64; 286)* +	147 (64; 183)* +	88 (61; 321)* +
Ортостатическая динамика				
Исходно, перед назначением эналаприла	-100 (-277; -15)	-14 (-33; +9) \diamond	-21 (-67; +28)	-63 (-143; -13) \diamond
После 3-х недель лечения эналаприлом	-82 (-178; -27)	-37 (-150; +14) + \diamond	-30 (-156; +9)	-67 (-139; -23)
Исходно, перед назначением метопролола (после «отмыва»)	-55 (-304; -23)	-50 (-169; -4)	-50 (-170; +3)	-54 (-304; -31)
После 3-х недель лечения метопрололом	-44 (-301; 0)	-39 (-191; +23)	-51 (-280; +78)	-39 (-191; 0) +

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом; \diamond – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в группе с «+» эффектом препарата.

больных АГ с «отрицательным» влиянием метопролола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более низкими исходными (до включения в исследование) значениями ΔLF и тенденцией (в ряде случаев достоверной) к более высоким значениям мощности LF-диапазона спектра ВСР (лежа и стоя) на этапах исследования (табл. 5).

При анализе мощности высокочастотного (HF) диапазона спектра ВСР выявлено, что в группе больных АГ с «положительным» влиянием эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов на этапах исследования статистически значимой динамики значений $HF_{\text{лежа}}$, $HF_{\text{стоя}}$ и ΔHF не было выявлено, тогда как в альтернативной подгруппе мощность HF-диапазона повышалась ($p < 0,05$) на фоне лечения каждым из гипотензивных препаратов и снижалась в течение периода «отмыва» (табл. 6). Показано, что подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом эналаприла характеризуется достоверно ($p < 0,05$) более низкими значениями мощности HF-диапазона спектра ВСР в положении лежа перед началом этапа приема каждого из препаратов и достоверно более высокими значениями ΔHF исходно и после приема эналаприла, относительно альтернативной подгруппы (табл. 6).

Подгруппы больных АГ, выделенные по влиянию метопролола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов, были сопоставимы по значениям мощности HF-диапазона спектра ВСР на всех этапах исследования, кроме исходных значений ΔHF (табл. 6).

Обсуждение. Анализируя результаты исследования можно сделать ряд заключений об особенностях влияния эналаприла и метопролола на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы.

Для обеспечения адекватной адаптации к изменяющимся условиям функционирования необходим достаточный уровень взаимодействия механизмов вегетативной регуляции системы кровообращения в том числе и центральной 0,1 Гц-регуляции ее отделов (сердца и МЦР). В данной работе было принято, что удовлетворительным уровнем синхронизации 0,1 Гц-ритмов регуляции отделов системы кровообращения является значение его показателя более 25% (см. раздел «Методы»).

Пассивная ортостатическая проба является значительным внешним воздействием на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Динамика показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (синхронизации 0,1 Гц-ритмов, характеристик спектра ВСР) в ходе пассивной ортостатической пробы имеет важное функциональное значение, характеризуя возможности системы кровообращения к адаптации. Необходимо также отметить, что в вертикальном положении тела человека синхронизация механизмов регуляции микроциркуляции крови и сердца имеет важное значение с точки зрения поддержания системного уровня артериального давления.

В данном исследовании было показано, что лечение эналаприлом (как представитель иАПФ) у больных АГ оказывало положительное влияние на качество функционального взаимодействия механизмов вегетативной 0,1 Гц-регуляции отделов системы кровообращения преимущественно при исходно более выраженном их функциональном разобщении, проявляющимся низкими значениями показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов ($S < 25\%$) в положении лежа и стоя. При этом на фоне лечения наблюдалось улучшение качества функционально-

го взаимодействия 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции, что свидетельствует о восстановлении функциональной целостности сердечно-сосудистой системы. У пациентов, исходное функциональное взаимодействие 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови которых находилось на более удовлетворительном уровне, что проявлялось более высокими значениями показателя синхронизации в положении стоя, прием эналаприла способствовал ухудшению взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции в указанном положении тела.

Анализ реализации 0,1 Гц-механизма регуляции сердца и дыхательно-парасимпатических влияний (оценивались по мощности LF и HF-диапазонов спектра ВСР, соответственно) выявил, что «отрицательный» эффект эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов наблюдался при выраженной исходной дисфункции вегетативной регуляции сердца, проявляющей низкими значениями мощности LF и HF-диапазонов спектра ВСР. Можно предположить, у данной категории пациентов функциональное взаимодействие 0,1 Гц-регуляции сердца и МЦР обеспечивалось преимущественно за счет периферических сосудистых территорий, в регуляцию которых и вмешивается эналаприл, обуславливая снижение синхронизации 0,1 Гц-ритмов. Повышение мощности LF и HF-диапазонов спектра на фоне лечения эналаприлом у данной подгруппы пациентов может быть обусловлено попыткой вегетативной регуляции компенсировать ухудшение взаимодействия отделов системы кровообращения за счет максимально возможного (в условиях вегетативной дисфункции) повышения активности механизмов регуляции сердца, нивелирующей вскоре после отмены эналаприла.

У больных АГ с «положительным» влиянием эналаприла исходно низкая синхронизация 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе обусловлена, вероятно, нарушением 0,1 Гц-регуляции на уровне периферических сосудов при достаточно сохранной вегетативной регуляции сердца. При этом модулирующее влияние эналаприла на вегетативную регуляцию периферических сосудистых территорий способствует восстановлению функциональной целостности системы кровообращения, проявляющейся повышению качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов.

Представляет интерес тот факт, что прием эналаприла у больных АГ значительно не увеличивал выраженность вегетативной дисфункции сердца, наоборот, способствуя восстановлению вегетативной регуляции сердца при исходном ее нарушении, в отличие от фозиноприла, который в ранее проведенном нами исследовании [12] показал некоторое угнетающее действие на вегетативную регуляцию сердца, оцениваемую при спектральном анализе ВСР.

Отметим, что эналаприл в целом по группе способствовал устойчивому изменению параметров взаимодействия механизмов центральной 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы, при этом наблюдаемые изменения (как «положительные», так и «отрицательные») сохранялись и после отмены данного гипотензивного препарата в течение всего периода «отмыва». Данное наблюдение может быть обусловлено тем, что влияние иАПФ на регуляцию системного кровообращения опосредованы в большей мере через механизмы гуморальной регуляции периферических сосудистых территорий, измененные под действием препарата свойства которых сохраняются в течение достаточно длительного времени и после прекращения лечения. Подобные

устойчивые изменения в свойствах местной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса на фоне приема эналаприла по принципу обратной связи оказывают стабилизирующее влияние на достигнутый на фоне лечения уровень функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и кровенаполнения сосудов МЦР даже после отмены препарата в течение достаточно длительного времени.

Выявленные особенности влияния эналаприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в системе кровообращения необходимо учесть при интерпретации результатов наблюдения влияния лечения метопрололом на вегетативную регуляцию, так как прием метопролола в исследуемой группе больных АГ был начат на фоне сохраняющихся последствий в вегетативной регуляции предшествующего лечения эналаприлом.

Метопролол (как представитель кардиоселективных β -адреноблокаторов), также как и эналаприл, оказывал положительное влияние на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы преимущественно у больных АГ с исходно (перед началом приема метопролола) выраженным их функциональным разобщением ($S < 25\%$) в положении лежа и стоя. В случае, когда исходно взаимодействие 0,1 Гц-механизмов регуляции находилось на достаточном уровне ($S > 25\%$) прием метопролола способствовал их функциональному разобщению. При этом во всех случаях прием метопролола способствовал улучшению вегетативной регуляции сердца, в частности, увеличению активности 0,1 Гц-механизмов регуляции и дыхательно-парасимпатических влияний на ритм сердца (оценивались по повышению мощности LF и HF-диапазонов спектра ВСР, соответственно). Необходимо отметить, что подгруппы больных АГ с различным влиянием метопролола на вегетативную регуляцию системы кровообращения были сопоставимы по исходному состоянию вегетативной регуляции функции сердца. Подобное модулирующее влияние метопролола на вегетативную регуляцию сердца у больных АГ можно признать как положительное с точки зрения коррекции вегетативной дисфункции, в отличие от ателолола, который по результатам нашего ранее проведенного исследования несколько снижал адаптационные возможности вегетативной регуляции сердца [12].

Представляет интерес факт, что прием эналаприла, в данном исследовании, достоверно не влиял на средний уровень ЧСС у больных АГ, в отличие от исследованного нами ранее фозиноприла [12], который обуславливал некоторое повышение среднего уровня ЧСС. На фоне лечения метопрололом наблюдалось характерное для всех β -адреноблокаторов снижение среднего уровня ЧСС за счет угнетения симпатических влияний на ритм сердца.

Согласно полученным результатам тип влияния («положительное» или «отрицательное») эналаприла и метопролола на функциональную целостность сердечно-сосудистой системы определяется прежде всего исходным (на момент начала лечения) уровнем функционального разобщения 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции ее отделов (сердца и МЦР) и выраженностью дисфункции вегетативной регуляции в каждом из отделов сердечно-сосудистой системы при условии сопоставимого гемодинамического эффекта. Полной ассоциации типа влияния каждого из изучаемых препаратов на вегетативную регуляцию с определенным типом вегетативной дисфункции у больных АГ не было выявлено, о чем свидетельствует представленное в таблице 7 перераспределение

Движение больных АГ в группах

	«+» эффект метопролола	«-» эффект метопролола	Итого
«+» эффект эналаприла	33%	77%	100%
«-» эффект эналаприла	59%	41%	100%

состава выделяемых подгрупп больных АГ в ходе анализа результатов исследования в зависимости от типа влияния каждого из препаратов на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе.

Однако изучаемые гипотензивные препараты по типу влияния на вегетативную регуляцию имеют определенные особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике для дифференцированного подхода к выбору гипотензивного препарата (эналаприла, или метопролола). Необходимость дифференцированного подхода к возможности назначения данных препаратов подтверждается тем, что из всех больных АГ с «положительным» влиянием эналаприла на вегетативную регуляцию только у 33% метопролол тоже окажет «положительный» эффект, а из всех больных АГ с «положительным» влиянием метопролола только у 36% эналаприл оказывал подобный эффект (табл. 7). Обобщая можно заключить, что около 2/3 больных АГ нуждаются в дифференцированном подходе при назначении монотерапии эналаприлом или метопрололом с точки зрения коррекции системной вегетативной дисфункции.

В целом оба гипотензивных препарата оказывают положительное влияние на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системой у больных АГ с выраженной системной вегетативной дисфункцией при условии сопоставимого гемодинамического эффекта. Однако эналаприл, по нашим данным, предпочтителен для назначения больным АГ, в патогенезе системной вегетативной дисфункции которых преобладает нарушение механизмов регуляции на уровне периферических сосудистых территорий, в частности, МЦР. Тогда как метопролол наиболее часто рекомендован для лечения АГ у пациентов, с преобладанием дисфункции вегетативной регуляции сердца, оцениваемой при анализе ВСР, а также у пациентов с выраженной симпатикотонией (что характерно для всех β -адреноблокаторов). Отметим, что дифференциация подхода к назначению одного из изучаемых гипотензивных препаратов в достаточной мере обоснована, по нашим данным, при наличии выраженной системной вегетативной дисфункции. В случае исходно достаточно сохранной вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (см. критерии в разделе «Материал и методы») применение обоих препаратов может способствовать функциональному разобщению 0,1 Гц-регуляции отделов системы кровообращения (сердца и МЦР), поэтому представляется оправданным назначение более нейтральных в отношении вегетативной регуляции гипотензивных препаратов, например, из группы калийсберегающих диуретиков.

Заключение. Результаты данного исследования расширяют наши знания о механизмах вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ и влияния на них гипотензивных препаратов с различным механизмом действия, в частности, эналаприла (группа иАПФ) и метопролола (группа β -адреноблокаторов). Показано, что у больных АГ с исходно выраженной системной вегетативной дисфункцией, сопровождающейся функциональным разобщением механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов системы кровообращения (сердца и МЦР), при усло-

вии достаточно сохранной вегетативной регуляции сердца, предпочтительно назначение эналаприла в качестве монотерапии, в случае выраженного нарушения механизмов регуляции функции сердца и/или наличия симпатикотонии рекомендуется назначение метопролола. В случае, когда течение АГ не сопровождается выраженной вегетативной дисфункцией (0,1 Гц-ритмы в сердечно-сосудистой системе синхронизованы на достаточном уровне), представляется оправданным при необходимости назначение более нейтральных в отношении вегетативной регуляции гипотензивных препаратов, например, из группы калийсберегающих диуретиков.

Конфликт интересов

Данное исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий.

Библиографический список

- De Boer, R.W. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach / R.W. De Boer, J.M. Karemaker, J. Stracker // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1985. – Vol. 23. – Iss. 4. – P. 352-358.
- De Boer, R.W. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model / R.W. De Boer, J.M. Karemaker, J. Stracker // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1985. – Vol. 23. – Iss. 4. – P. 359-364.
- Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system / A.M. Whittam, R.H. Clayton, S.W. Lord et al. // *Physiol. Meas.* – 2000. – Vol. 21. – Iss. 2. – P. 305-318.
- Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model / J.B. Madwed, P. Albrecht, R.G. Mark, R.J. Cohen // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256. – Iss. 6. – P. 1573-1579.
- Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой / А.Р. Киселев, А.Б. Беляков, О.М. Посенкова и др. // *Физиология человека.* – 2007. – Т. 33. – № 2. – С. 69-75.
- Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data / N.B. Janson, A.G. Balanov, V.S. Anishchenko, P.V.E. McClintock // *Phys. Rev. E.* – 2002. – Vol. 65. – P. 036212.
- Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр). – М., 2008.
- 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.
- Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving / A.S. Pikovsky, M.G. Rosenblum, G.V. Osipov, J. Kurths // *Physica D.* – 1997. – Vol. 104. – P. 219-238.
- Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography / P. Tass, M.G. Rosenblum, J. Weule et al. // *Phys. Rev. Lett.* – 1998. – Vol. 81. – P. 3291-3294.
- Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // *Вестник аритмологии.* – 2002. – Т. 24. – С. 65-86.
- Динамика 0,1 Гц-компоненты спектра variability сердечного ритма на фоне лечения фозиноприлом и атенололом у больных артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев и др. // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2008. – Том 4. – № 1. – С. 84-87.