

Василенко А. Ф., Шамуров Ю. С.

Влияние однократного приема леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра неврологии, г. Челябинск

Vasilenko A., Shamurov Y.

Effect of single levodopa/carbidopa intake on heart rate variability in Parkinson's disease

Резюме

Изучено влияние приема леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма (ВСР) при болезни Паркинсона (БП). Обследовано 17 пациентов с БП. Запись ритмокардиограммы (РКГ) выполнена до и после приема препарата. В группе больных с исходным уровнем $SDNN \geq 15$ ms ($n=9$) после приема леводопы/карбидопы наблюдалось снижение волн высокой частоты, что в большинстве случаев также снизило и $SDNN$. Только в 3 случаях повысилась мощность волн низкой частоты, в результате чего $SDNN$ выросла. В группе с исходно низким уровнем $SDNN < 15$ ms ($n=8$) эффект приема препарата на ВСР в большинстве случаев был несущественным, но в 2 случаях спровоцировал дисфункцию синусового узла, а в 1 – короткий период фибрилляции предсердий. Таким образом, эффект приема леводопы/карбидопы на ВСР при БП зависел от исходной РКГ. При относительно сохранной вегетативной иннервации сердца наблюдался симпатоподобный эффект. При автономной кардионевропатии на пике дозы препарата возможна декомпенсация дисфункции синусового узла.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, болезнь Паркинсона

Summary

Background: Parkinson's disease (PD) is associated with cardiac denervation. We studied how heart rate variability (HRV) changes to levodopa/carbidopa intake in idiopathic Parkinson's disease (PD). Methods: 17 PD patients on standart levodopa/carbidopa treatment were included in this study. Rhythmocardiogram recordings were performed before and after single levodopa/carbidopa intake. Results: In group with initial $SDNN \geq 15$ ms ($n=9$) after levodopa/carbidopa intake reduction of high frequency waves was observed with lowering of $SDNN$ in most cases. Only in 3 patients it accompanied with increasing of low frequency waves and $SDNN$ raised. In group with initial $SDNN < 15$ ms ($n=8$) the effect of levodopa/carbidopa intake was insignificant on HRV. In 2 cases levodopa/carbidopa intake provoked dysfunction of sinus node and short period of atrial fibrillation. Conclusions: The influence of levodopa/carbidopa intake on the HRV in PD patients was due to the initial heart rate. The sympathetic effect of levodopa/carbidopa was observed in patients with relatively kept autonomic regulation. In the case of peripheral autonomic denervation at peak of dose period of levodopa/carbidopa the decompensation of the sinus node dysfunction is possible.

Key words: heart rate variability, Parkinson's disease

Введение

Нарушение вегетативной иннервации сердца характерно для болезни Паркинсона (БП) [1, 2]. Количество нейронов в интермедиллатеральных ядрах спинного мозга на уровне грудных сегментов при БП снижено на 30-40 % по сравнению контролем, а в оставшихся клетках выявляются тельца Леви [3]. Установлена корреляционная связь между нарушением фиксации радиоизотопа ^{123}I -метайодбензилгуанидина в сердце, достоверно отражающей вегетативные расстройства, и вариабельностью сердечного ритма (ВСР) при БП [4]. С другой стороны, показатели ВСР позво-

ляют прогнозировать повышенный риск смертности в популяции [5].

Большинство больных с БП получают лечение препаратами леводопы. До сих пор остается неясным, какое влияние на вегетативную нервную систему оказывает использование леводопы [6]. По мнению одних авторов леводопа может значительно улучшать парасимпатические нарушения при БП [7], другие же считают, что побочные эффекты леводопы аггавируют нарушения вегетативного обеспечения, из-за чего страдает контроль над уровнем артериального давления и ритмом сердечных сокращений [8].

Таблица 1. Характеристика исследованных групп

Параметры	БП (n=19)		Контроль (n=22)	
	Среднее	Отклонение	Среднее	Отклонение
Возраст, лет	61,4	4,3	62,4	5,9
Женщин	8		10	
Мужчин	11		12	
Длительность БП, лет	4,2	2,9	-	
Стадия БП	3		-	
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут.	892	112	-	

Целью настоящего исследования стало изучение влияния приема стандартной двухкомпонентной формы леводопы на ВСР при БП.

Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациентов с БП. Диагноз БП выставлялся на основании критериев UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria. С учетом прогрессирующего характера изменений ВСР при БП, группа исследования была подобрана достаточно однородной по клиническим критериям: 3 стадия заболевания, продолжительность от 3 до 5 лет (таб.1). В настоящее время в клинической практике используются только комбинированные препараты леводопы, поэтому в исследовании оценивался двухкомпонентный препарат леводопа/карбидопа.

Все больные получали лечение препаратом леводопа/карбидопа до вхождения в исследование. Пролонгированные формы леводопы не использовались. Помимо этого 5 больных принимали амантадин, 8 - один из агонистов дофаминовых рецепторов. Накануне дня исследования больной принимал противопаркинсонические препараты по привычной для себя схеме не позднее 23 часов. На следующий день утром сразу после пробуждения пациента с 7.30 до 8.30 проводилась первая запись ритмокардиограммы (РКГ). После этого больной принимал натощак леводопу/карбидопу в дозе 250/25 мг и через час проводилась повторная запись РКГ. Таким образом, задержка в приеме леводопы/карбидопы составила не более 2 часов.

ВСР исследовалась на аппаратно-программном комплексе высокого разрешения КАП-РК-01-«Микор» с дискретизацией электрокардиографических стимулов 1000 Гц и последовательной регистрацией межсистолических R-R интервалов, анализом волновой структуры РКГ методами автокорреляционным временным статистическим и спектральным непараметрическим с быстрым преобразованием Фурье и окнами Хамминга и Парсена [10, 11]. Синхронно с РКГ регистрировалась ЭКГ. В случае наличия у больного выраженного тремора покоя, приводящего к появлению на РКГ наводок, чувствительность аппарата менялась, что позволяло дифференцировать артефакты и R-волны.

Показатели ВСР анализировались на основании российских рекомендаций (2002). Оценивались следующие временные показатели РКГ: среднее значение межсистолических интервалов – RR, среднее стандартное откло-

нение интервалов от среднего статистического значения, отражающее общую ВСР – SDNN. При анализе волновой структуры РКГ выделялись флуктуации ВСР очень большого периода (l) >30-57 с, связанные преимущественно с гуморально-метаболическими влияниями на синусовый узел; среднего периода 10-30 с (m), отражающие состояние симпатической вегетативной нервной системы; короткого периода 2-10 с (s), возникающие вследствие парасимпатических влияний. Вычислялась мощность соответствующих волн σ_l , σ_m , σ_s . В спектральном анализе для оценки соотношения регулирующих факторов в связи с законом «акцентированного антагонизма» выделялись доли частотной плотности диапазонов: %l – очень низкочастотного, %m – низкочастотного и %s – высокочастотного.

При математической обработке материала использовались пакеты статистических программ Statistica 6.0. Выполнялась проверка на нормальность распределения по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признаков в выборке проверка гипотезы равенства вариационных рядов проводилась по параметрическому критерию Стьюдента. Критический уровень значимости различий между группами при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

ВСР при БП снижена, о чем свидетельствует показатель SDNN, что было продемонстрировано в нашем предыдущем исследовании [12]. При сопоставлении средних величин РКГ всех обследованных больных не выявлено достоверных различий между данными, полученными до и после приема медикамента. Однако это было связано не с отсутствием эффекта леводопы/карбидопы на ВСР, а с тем, что реакция на прием препарата зависела от исходной РКГ. Поэтому для статистического анализа больные были разделены на 2 группы по критерию общей ВСР - SDNN на исходной (до приема лекарственного средства) РКГ.

Группа с относительно сохранной ВСР (SDNN \geq 15 мс) составила 11 пациентов, в ней были получены следующие результаты (таб. 2).

В ответ на прием леводопы/карбидопы отмечено снижение парасимпатических s-волн. Это стало причиной снижения показателя SDNN у 8 больных. Только в трех случаях (27%) уменьшение вагусного действия сопровождалось повышением мощности симпатических m-волн и увеличением общей вариабельности сердечного ритма SDNN (рис.1).

Таблица 2. Показатели ритмокардиограммы до и после приема леводопы в состоянии покоя в группе с сохранной SDNN

Характеристики	БП (n=11)	БП после приема леводопы (n=11)	Контроль (n=22)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
R-R, мс	950 (138)	921 (117)	1023 (160)
SDNN, мс	25 (6) ^a	14 (15)	43 (31)
l, %	35,5 (11,2)	14,4 (6,2) ^{a, b}	59,2 (17,7)
m, %	23,2 (12,0)	27,6 (18,9)	18,8 (10,8)
s, %	41,3 (15,2)	58,0 (16,2) ^a	22,0 (10,9)

a достоверное различие с группой контроля

b достоверное различие до и после приема леводопы

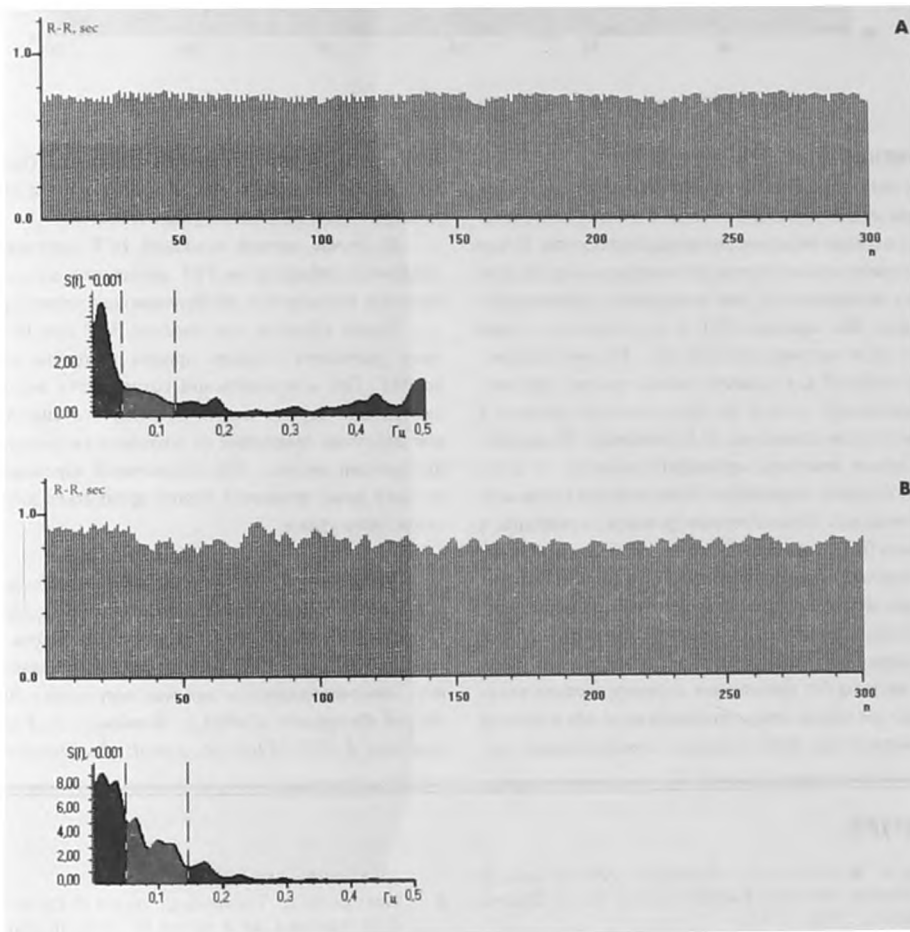


Рис. 1. РКГ и ее спектральный анализ больного А. до (А) и после приема леводопы/карбидопы (В). SDNN увеличилась за счет m-волн.

В группе больных со снижением SDNN ниже 15 мс (n=8) прием леводопы/карбидопы оказывал на ВСР предсказуемо незначительное влияние, поскольку вегетативная иннервация сердца у таких пациентов резко нарушена. Длительность интервала R-R была $0,912 \pm 0,099$ с до приема медикамента и $0,954 \pm 0,120$ с – после. Спектральный анализ не выявил значимых различий между двумя исследованиями, наблюдалась стабилизация сердечного

ритма. В одном случае после приема леводопы/карбидопы на РКГ появились волны по формальным критериям относящиеся к симпатическим m-волнам, соответственно увеличился показатель SDNN. Но в действительности эти волны отражают дисфункцию синусового узла (рис. 2). В другом случае после приема леводопы/карбидопы у больного развился короткий (17 секунд) эпизод фибрилляции предсердий.

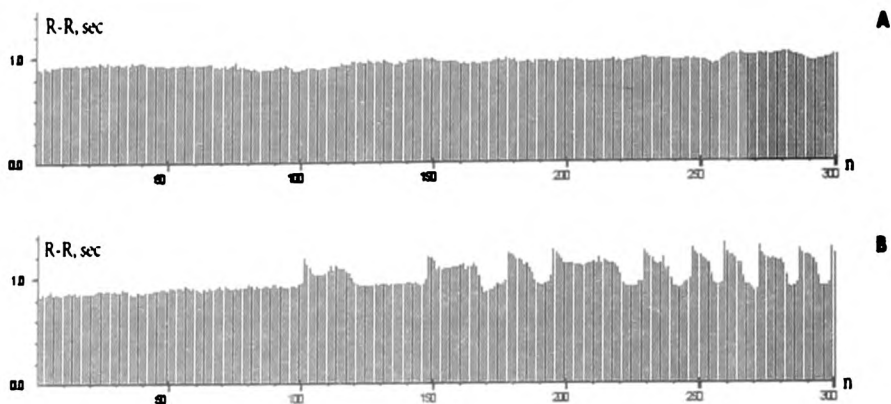


Рис. 2. РКГ больного Ю. до (А) и после приема леводопы/карбидопы (В).

Заключение

Для оценки вегетативной реактивности принято использовать медикаментозные тесты, в данном исследовании было изучено действие леводопы/карбидопы. После восьмичасового сна концентрация леводопы в крови снижается до минимальной, что проявляется клиническим ухудшением. Мы записали РКГ в этот момент, а также на пике дозы лекарственного средства. Разовое отклонение от привычной для больного схемы приема противопаркинсонических средств не превышало по времени 2 часов, было незначительным и безопасным. Изменение ВСР на прием леводопы/карбидопы зависело от исходной РКГ. В группе пациентов с относительно сохранной ВСР наблюдалась симпатическая реакция: тенденция к повышению ЧСС, снижение волн высокой частоты, в некоторых случаях - повышение низкой. Различная реакция может быть объяснена с точки зрения неравномерной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон. Случаи снижения мощности парасимпатических волн высокой частоты без повышения адренергических влияний в ответ на прием леводопы/карбидопы объясняются преимущественным повреждением симпатических не-

рвов при БП. В этом случае ВСР снижается. При сохранности симпатических волокон повышается мощность m-волн, общая ВСР также увеличивается.

В случае низкой исходной ВСР влияние приема леводопы/карбидопы на РКГ незначительное, но может проявить имеющуюся дисфункцию синусового узла.

Таким образом, при анализе ВСР при БП необходимо учитывать влияние приема леводопы/карбидопы на РКГ. При относительной сохранности вегетативной иннервации сердца может наблюдаться симпатоподобное действие, зависящее от сохранности симпатической иннервации сердца. При автономной кардиневропатии на пике дозы препарата может проявиться дисфункция синусового узла. ■

Василенко А. Ф. – к. м. н., доцент кафедры неврологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск; Шамуров Ю. С. – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск; Автор, ответственный за ведение переписки - Василенко Андрей Федорович, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, тел. 8 (351) 721-85-56; e-mail: afvas@mail.ru

Литература:

- Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism. Relat Disord* 2010Feb; 17(2): 77-83.
- Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2): 74-80.
- Wakabayashi K, Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1997; 94(3): 287-9.
- Shibata M, Morita Y, Shimizu T, Takahashi K, Suzuki N. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2009; 276(1-2): 79-83.
- Tsuji H, Venditti F, Manders E et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1994; 90(2): 878-83.
- Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(4): 195-204.
- Quadri R, Comino I, Scarzella L et al. Autonomic nervous function in de novo parkinsonian patients in basal condition and after acute levodopa administration. *Funct Neurol* 2000; 15: 81-6.
- Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci* 2004; 116: 30-8.
- Daniel SE, Lees AJ. *Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: Overview and research. J*

- Neural Transm Suppl 1993;39:165-72.
10. Mironova T, Antufiev V, Mironov V, Safronova E, Mironov M, Davydova E. HRV analysis at the coronary artery diseases and angina pectoris. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009; 4: 45-54.
 11. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Дисфункция синоа-триального узла сердца и клинический анализ variability сердечного ритма *Вестник Удмуртского университета*. 2012; 6-1: 87-96.
 12. Василенко А.Ф., Шамуров Ю.С., Миронова Т.Ф. Активность синусового узла сердца при болезни Паркинсона *Клиническая медицина*. 2011; 3: 47-50.