

# ЗАГАЛЬНА ПОТУЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*М.І. Яблчанський, О.В. Ігнаткіна*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

На 98 пацієнтах з хронічною серцевою недостатністю (СН) II-III ФК, що розвинулася на тлі хронічної ішемічної хвороби серця та/чи артеріальної гіпертензії досліджувався вплив терапії еналаприла малеатом та метопрололом на клініко-гемодинамічні показники та параметри варіабельності серцевого ритму (ВСР) в залежності від початкових величин загальної потужності спектру ВСР. Результати свідчать, що пацієнтам з СН за наявності початково низької загальної потужності ВСР як можна раніше слід призначати метопролол.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, загальна потужність варіабельності серцевого ритму, еналаприла малеат, метопролол

Не зважаючи на прогрес в терапії кількість хворих на хронічну серцеву недостатність (СН) кожного року збільшується, тому проблема її оптимізації залишається актуальною. [2] В останній час найвагомішими в патогенезі СН вважають порушення у ланцюгах нейрогуморальної регуляції (НГР), з якими пов'язують розвиток, погіршення стану та ускладнення при цьому синдромі. [8,9] Одним з методів оцінки стану НГР є варіабельність серцевого ритму (ВСР). [4] Факт зниження показників ВСР у пацієнтів з СН є відомим [5, 7] Ступінь цього зниження різна у різних пацієнтів, і за даними деяких авторів, [5, 6] корелює зі ступенем важкості течії СН. Найбільш важливий показник стану НГР – загальна потужність (ТР) ВСР.

При тому, що одними з базових засобів терапії СН є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і бета-адреноблокатори (БАБ) [3], а в механізмах їх позитивної дії превалюють впливи на системи НГР, зв'язок їх клінічної ефективності зі ступенем початкового порушення НГР чи ступенем зниження ТР ВСР до цього часу не вивчений

Метою дослідження було вивчення впливу терапії СН представником класу іАПФ – еналаприлу малеатом (ЕМ) та БАБ – метопрололом (МТ) на клініко-гемодинамічні показники і параметри ВСР в залежності від початкових величини та реакції ТР ВСР в гострому фармакологічному тесті (ГФТ) с цими препаратами для розробки пропозицій по її покращенню. Окрім того, ставили завдання вивчити взаємозв'язок між початковим станом ТР ВСР, виживанням пацієнтів, частотою виникнення серцево-судинних ускладнень та госпіталізаціями у зв'язку з декомпенсацією СН.

Робота виконана у рамках НДР «Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки»

№ державної реєстрації 0103U004222.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі поліклініки №6 Московського району р. Харкова на 98 пацієнтах з хронічною серцевою недостатністю (СН) II-III ФК, яка була наслідком хронічної ішемічної хвороби серця, есенціальної артеріальної гіпертензії і їх поєднання. До групи спостереження увійшли 48 чоловік і 50 жінок у віці  $65,9 \pm 6,4$  (M $\pm$ sd) років з середньою тривалістю перебігу СН –  $5,1 \pm 3,9$  (M $\pm$ sd) роки. До початку терапії пацієнтів обстежували за стандартною клінічною схемою. Призначали діуретичну терапію. За цим проводився ГФТ з ЕМ в дозі 2,5 мг. Далі, в якості стандартної терапії, всі пацієнти приймали ЕМ в добовій дозі  $16,3 \pm 7,3$  мг в два прийоми, гідрохлортiazид і нітроглицерін при необхідності. Після закінчення титрування дози ЕМ всім обстеженим проводили ГФТ з МТ, починаючи з 6,25 мг з подальшим щотижневим титруванням під наглядом за клінічним станом до досягнення переносимої дози. До початку терапії, в ході ГФТ з ЕМ, перед призначенням МТ, в ГФТ з МТ і через 6 місяців терапії ЕМ та МТ проводили реєстрацію ритмограми серця з використанням комп'ютерної діагностичної системи «Cardiolab-2000» зі спектральним аналізом ВСР на п'ятихвилинних інтервалах ЕКГ, зареєстрованих в горизонтальному положенні. По результатах реакції ТР ВСР, що були отримані до початку терапії, пацієнтів розподілили на три рівновеликі групи: група 1 – з ТР меншим, ніж  $450 \text{ мсек}^2$ , група 2 – з ТР від 450 до  $750 \text{ мсек}^2$  включно, група 3 – з ТР більше  $750 \text{ мсек}^2$ . Для аналізу ВСР використовували параметри, що рекомендовані Комітетом Експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства стимуляції і електрофізіології [7]: ТР – загальна потужність спектру ( $\text{мсек}^2$ );

потужність спектру в області дуже низьких – VLF (мсек<sup>2</sup>); низьких – LF (мсек<sup>2</sup>) та високих частот – HF (мсек<sup>2</sup>).

Результати обробляли на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Excel, SPSS 8.0 for Windows. Достовірність розбіжностей оцінювалася за допомогою непараметричної статистики та t-критерію Стьюдента. Для дослідження виживання використовували метод Каплана–Мейєра.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-гемодинамічні показники, що характеризують стан пацієнтів до початку терапії та на прикінці спостереження, наведені в табл. 1. До початку терапії найважчим

ФК СН виявився в групі 1, а найлегшим – в групі 3. Наприкінці спостереження найбільшим зниження ФК було серед пацієнтів групи 2, а найменшим – групи 3. До початку терапії достовірних розбіжностей в величинах САТ поміж групами 1 і 2 не було виявлено, тоді як в групі 3 воно було достовірно вищим. Під впливом терапії наблюдалося рівноцінне зниження САТ у всіх групах пацієнтів. ДАТ до початку терапії був достовірно нижчим в групі 3, ніж в групах 1 і 2. На фоні терапії його величина у всіх групах пацієнтів також зрівнялася. ЧСС не відрізнялася достовірно серед груп пацієнтів до початку терапії, достовірно в рівній мірі знизилася наприкінці дослідження у всіх групах.

Таблиця 1

**Клініко-гемодинамічні показники у хворих на хронічну серцеву недостатність (СН) ФК II-III з початково різною величиною загальної потужності спектру (TP) варіабельності серцевого ритму (BCP) до початку терапії і наприкінці спостереження (M±σ)**

TP BCP, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії				Наприкінці спостереження			
	ФК	САТ, мм.рт.ст	ДАТ мм.рт.ст	ЧСС, уд/хв.	ФК	САТ, мм.рт.ст	ДАТ мм.рт.ст	ЧСС, уд/хв.
< 450	2,2 0,8	153±25	91±10	94±9	1,9 0,6	117±17*	79±8	68±8
450≤TP≤750	2,0 0,7	154±25	93±13	92±9	1,4 0,8	115±18*	81±8	67±7
>750	1,7 0,7	170±27	95±11	81±11	1,6 0,6	132±17*	83±8	69±9

\* - достовірні зміни показників на прикінці спостереження в порівнянні з тими, що були до її початку (p < 0.05)

До початку терапії відсотковий внесок частотних параметрів в структуру TP в різних групах був приблизно однаковим (табл. 2). Найважною була переважність симпатичного ланцюга регуляції над парасимпатичним, більш вагома в групі 2.

У відповідь на ГФТ з ЕМ в групах пацієнтів відмічалась різна реакція. В групі 1 мав місце недостовірний зріст TP BCP з помітним збільшенням усіх його складників та зменшенням симпатопарасимпатичного співвідношення. В групах 2 та 3 у відповідь на прийом ЕМ показник TP значно зменшився, що супроводжувалося зниженням впливу усіх ланцюгів регуляції. В групі 2 це проходило при зменшенні симпатичного впливу, тоді як в групі 3 останній мав тенденцію збільшення.

На прикінці етапу терапії ЕМ серед пацієнтів групи 1 помітно наслідування реакції TP BCP, виявленої у ГФТ. Значення TP BCP на прикінці терапії одним ЕМ, як і в ГФТ, практично не змінилось. В його структурі відмічався перерозподіл в сторону збільшення процентного вкладу VLF та зменшення LF та HF. Симпатовагальне співвідношення при цьому залишилось на рівні, зазначеному до початку терапії. У групі 2 у порівнянні з початковими показниками відмічалось достовірне зниження TP BCP. При цьому потужність усіх його компонент зменшувалась, як і

в ГФТ з ЕМ. При цьому можна відзначити, що симпатична перевага над парасимпатичною зменшувалась. В групі 3 зберігалась тенденція змін, що простежувались при проведенні ГФТ з ЕМ: TP BCP в порівнянні з початковою зменшилась в 2 рази. Останнє проходило за рахунок зниження участі LF та, у більшій мірі, HF, що привело до змін симпатопарасимпатичного співвідношення у бік збільшення симпатичних впливів.

У ГФТ з МТ, що проводилась після етапу монотерапії ЕМ в групах 1 та 2 помітним є достовірний зріст TP BCP за рахунок цих його складових, тоді як у групі 3 відмічається тенденція до її збільшення з підвищенням активності гуморального ланцюга регуляції. При цьому в усіх групах пацієнтів помітним було зниження симпатичного впливу над парасимпатичним.

Дані, що були отримані через 6 місяців спостереження за терапією пацієнтів ЕМ і МТ, показали, що в усіх трьох групах спостерігався зріст TP в порівнянні з показниками, що мали місце до початку приєднання до неї МТ. Але, при порівнянні з показниками, що мали місце до початку терапії, можна помітити, що в групах 1 та 2 TP підвищилася у 2 рази, при цьому потужність її складових в групі 1 також збільшилася у 2 рази. В групі 2 її зріст був в більшій мірі за рахунок VLF та HF. В групі 3 TP BCP була не-

значно меншою, чим до початку терапії за LF. Симптовагальний баланс нормалізувався у всіх групах пацієнтів.

Таблиця 2

**Спектральні показники ВСР у пацієнтів серцевою недостатністю ФК І-ІІІ з початково різною загальною потужністю спектра (ТР) варіабельності серцевого ритму (ВСР) до початку терапії та на прикінці спостереження**

ТР ВСР, мсек <sup>2</sup>	Показники ВСР	Етап спостереження	Значення		Процентілі, %		
			Мін	Макс	25	50	75
<450	ТР, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	89	445	221	320	404
		ГФТ з ЕМ	31	1880	304	356	911
		Терапія ЕМ	131	1402	210	328	757
		ГФТ з МП	112	2258	435	681*	1073
		6 місяців терапії ЕМ+МП	210	1979	360	687*	1133
	VLF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	43	700	122	157	218
		ГФТ з ЕМ	20	1325	171	233*	520
		Терапія ЕМ	43	991	163	203	449
		ГФТ з МП	43	1616	225	326*	578
		6 місяців терапії ЕМ+МП	101	1400	240	394*	569
	LF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	17	181	50	86	129
		ГФТ з ЕМ	4	408	48	138*	208
		Терапія ЕМ	20	578	33	61*	165
		ГФТ з МП	32	395	90	169*	302
		6 місяців терапії ЕМ+МП	22	349	68	134*	229
	HF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	6	88	15	43	60
		ГФТ з ЕМ	8	307	37	77*	122
		Терапія ЕМ	11	334	17	35	63
		ГФТ з МП	13	765	44	105*	200
		6 місяців терапії ЕМ+МП	12	289	37	80*	210
	LF/HF, безразмер.	До початку терапії	0,9	6,1	1,3	2,2	3,0
		ГФТ з ЕМ	0,5	8	1,1	1,7*	3,9
		Терапія ЕМ	0,5	8	1,4	2,2	4,3
		ГФТ з МП	0,3	5,6	1	1,2*	2,5
6 місяців терапії ЕМ+МП		0,4	5,7	1,1	1,3*	2,2	

Продовження табл. 2

ТР ВСР, мсек <sup>2</sup>	Показники ВСР	Етап спостереження	Значення		Процентілі, %		
			Мін	Макс	25	50	75
450 ≤ ТР ≤ 750	ТР, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	456	722	548	618	671
		ГФТ з ЕМ	103	1427	264	402*	903
		Терапія ЕМ	177	1378	285	346*	953
		ГФТ з МП	369	1762	665	815*	1029
		6 місяців терапії ЕМ+МП	259	1656	717	1022*	1221
	VLF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	223	643	312	380	479
		ГФТ з ЕМ	59	998	182	310	609
		Терапія ЕМ	90	986	175	233*	589
		ГФТ з МП	200	1077	332	486*	642
		Терапія ЕМ+МП	180	1280	448	520*	710
	LF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	33	289	105	157	203
		ГФТ з ЕМ	22	578	51	126	171
		Терапія ЕМ	19	397	65	88*	194
		ГФТ з МП	49	604	145	175*	286
		Терапія ЕМ+МП	33	400	71	141*	300
	HF, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	13	198	39	59	71
		ГФТ з ЕМ	6	297	19	45	101
		Терапія ЕМ	9	297	29	37	116
		ГФТ з МП	31	267	47	118*	210
		Терапія ЕМ+МП	38	495	55	117*	199
	LF/HF, безразмер.	До початку терапії	0,8	6,3	2,1	2,7	4,1
		ГФТ з ЕМ	1,1	9	1,5	1,9*	3,4
		Терапія ЕМ	0,8	9,5	1,4	1,9*	3,3
		ГФТ з МП	0,4	6,1	1,2	1,5	3,7
Терапія ЕМ+МП		0,3	9	1,2	1,3*	1,7	
ТР > 750	ТР, мсек <sup>2</sup>	До початку терапії	750	2022	832	997	1291
		ГФТ з ЕМ	103	2120	418	663*	1164
		Терапія ЕМ	200	1909	377	585*	1022
		ГФТ з МП	131	1922	443	621	1000

	VLF, мсек <sup>2</sup>	Терапія ЕМ+МП	103	2806	440	801 <sup>*</sup>	1279
		До початку терапії	74	1205	495	578	768
		ГФТ з ЕМ	59	1190	273	422	640
		Терапія ЕМ	98	1517	5247	414 <sup>*</sup>	662
		ГФТ з МП	43	1517	205	323 <sup>*</sup>	606
	LF, мсек <sup>2</sup>	Терапія ЕМ+МП	40	1603	218	437 <sup>*</sup>	783
		До початку терапії	64	978	149	233	366
		ГФТ з ЕМ	37	1106	72	151 <sup>*</sup>	288
		Терапія ЕМ	29	398	58	140 <sup>*</sup>	218
		ГФТ з МП	42	614	115	128	208
	HF, мсек <sup>2</sup>	Терапія ЕМ+МП	22	906	121	147	396
		До початку терапії	26	418	51	93	221
		ГФТ з ЕМ	6	457	39	65 <sup>*</sup>	136
		Терапія ЕМ	16	258	30	47 <sup>*</sup>	145
		ГФТ з МП	15	243	43	61	124
	LF/HF, безразмер.	Терапія ЕМ+МП	6	481	32	97 <sup>*</sup>	258
		До початку терапії	0,9	6,4	1,6	2,3	3,7
		ГФТ з ЕМ	1	11	1,6	2,4	3,9
		Терапія ЕМ	0,2	11,7	1,2	2,6	3,8
		ГФТ з МП	0,9	4,8	1,3	1,9 <sup>*</sup>	3,4
	Терапія ЕМ+МП	0,9	8	1,3	1,5 <sup>*</sup>	1,9	

<sup>\*</sup> - достовірні зміни показників, в порівнянні з попереднім етапом ( $p < 0.05$ )

\* -достовірні зміни показників в ГФП ( $p < 0.05$ )

Наведені дані свідчать, що чим вищим є початковий рівень ТР ВСР, тим кращими є результати терапії СН, особливо в тих випадках, коли вони супроводжуються подальшим її підвищенням на тлі терапії, що проводилася. Цей факт сприяв вивченню зв'язку між початковим рівнем ТР ВСР та такими показниками, як виживання, частота серцево-судинних ускладнень і госпіталізацій у зв'язку з погіршенням перебігу

## ВИСНОВКИ

Факт позитивного впливу терапії іАПФ та БАБ на клініко-гемодинамічні показники серед пацієнтів з СН знайшов підтвердження і в нашому дослідженні. [1] Але публікацій щодо вивчення ефективності в залежності від початкового стану ТР ВСР, не було знайдено. Тим цікавіше, що нами знайдений взаємозв'язок між ступенем порушення НГР та ФК СН – в групі з найменшою ТР ВСР був найбільш високим ФК СН, і навпаки. АТ був вищим серед пацієнтів з найбільшими показниками ТР ВСР. Не враховуючи те, що гіпотензивний ефект терапії був однаковим без залежності від початкової ТР у пацієнтів, покращення клінічного стану, зниження ФК СН за підсумками терапії виявлявся сильнішим в групі пацієнтів з середніми початковими показниками ТР ВСР. На етапах терапії пацієнтів з СН без залежності від початкового стану показників ТР ВСР відмічено, що її реакція в ході терапії ЕМ є передбачливою, виходячи з показників, отриманих у ГФТ з цим препаратом. При цьому не відмічається позитивного впливу ЕМ на стан НГР в жодній групі пацієнтів. Єдиним позитивним моментом є знайдене як у ГФТ, так і за результатами монотерапії ЕМ зниження симпатич-

СН. Як свідчать графіки, що базуються на статистичному аналізі даних за методикою Каплана-Мейера, серед пацієнтів з різною початковою ТР ВСР виживання протягом трьох років вірогідно вище серед пацієнтів з високою початковою ТР ВСР у порівнянні з пацієнтами двох інших груп. При цьому кумулятивне виживання у групах із середньою і низькою початковою ТР ВСР не відрізняється.

ної активності над парасимпатичною в групі пацієнтів зі середніми початковими значеннями ТР ВСР. Приєднання до терапії МТ позитивно впливало на стан показників ВСР в усіх групах пацієнтів. Виявлений в ГФТ зріст ТР спостерігався і через 6 місяців терапії. Крім того, важливим моментом є нормалізація симпатовагального відношення, яка також є наслідком за результатами ГФТ. В цілому, терапія ЕМ та МТ позитивно впливає на клініко-гемодинамічні показники та стан НГР у пацієнтів з СН. При цьому етап терапії ЕМ вагомо не впливає на показники ВСР, тоді як приєднання МТ покращує їх модулюючим шляхом.

Статистично достовірно кращий прогноз виживання протягом 3 років спостереження виявляється серед пацієнтів з початково високою ТР ВСР, з підвищенням ТР ВСР в ГФТ з еналаприла малеатом а/або з метопрололом та при підвищенні ТР ВСР за підсумками терапії цими препаратами. Тому з метою покращення прогнозу відносно трьохрічного виживання пацієнтів з СН необхідно проводити лікування, спрямоване на підвищення загальної потужності ВСР.

В цілому для пацієнтів з СН необхідною є як умова більш ранішого приєднання до те-

рапії МТ, особливо для пацієнтів, що мають низький початковий рівень ТР ВСР. Існування виявленого наслідування під час лікування реакцій змін ТР ВСР в ГФТ з означеними препаратами дозволяє індивідуалізувати підхід до вибору схем терапії пацієнтів та є підлогою для продовження пошуків в данному напрямку з ліками інших фармакологічних груп.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., и др. // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т.4. - № 3. - С. 116-120.
2. Мареев В.Ю. // Кардиология. - 1997. - № 12. - С. 4-9.
3. Робоча група українського наукового товариства кардіологів. Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. -К.: Четверта хвиля. - 2002. - 20 с.
4. Чабан Т.І. // Укр. кардіол. журн. - 1998. - № 4. - С. 59-63.
5. Чубучный В.Н., Жаринов О.И. // Укр. кардіол. журн. - 1995. - № 6. - С. 68-72.
6. Vilge A.R., Jobin E., Jerard. et. al. // Eur Heart J. - 1998. - № 19. (Suppl.). - P. 369
7. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 354-381.
8. Packer M. // Eur Heart J. - 1995. - Vol. 16. Suppl. - P. 5-6.
9. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J. et. al. // Circulation. - 1999. - Vol. 82. - P. 1730-1736.