

pectoris, postmyocardium cardiosclerosis and valvular heart disease at which background AF took place, as well as FC of heart failure and types of reaction HR to orthostasis. HRV was researched on 5 minutes intervals of ECG in supine position. The HR, TP, VLF, LF and HF were estimated. The statistical processing of results was performed with the help of Excel for Windows.

The researches showed that AF is characterized by high power of a HRV spectrum with prevalence of high-frequency domain. The HRV changes do not depend on gender of the patients, duration and course of AF, but they were connected with age, AF form, orthostasis reactions, FC of heart failure and the severity of diseases which were the cause of AF. HRV parameters of the aged patients were higher, under normocardial AF, positive orthostatis reactions, lower FC of heart failure, but more severe degrees of hypertension and FC of angina pectoris.

KEY WORDS: atrial fibrillation, heart rate variability

УДК: 616.12-008.46-036.12-073-085

СИМПАТОВАГАЛЬНЫЙ БАЛАНС В ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

Е.В. Игнаткина, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

РЕЗЮМЕ

Важным условием лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является нормализация нейрогуморальной регуляции (НГР) под действием лекарственной терапии, и прежде всего ингибиторами АПФ. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР. Оценивалась эффективность терапии больных с СН эналаприла малеатом (ЭМ) по ее влиянию на совокупность клинико-гемодинамических показателей и ВСР в зависимости от реакции LF/HF ВСР в острой фармакологической пробе (ОФП) с этим препаратом. До начала лечения пациентам была проведена ОФП с ЭМ с регистрацией параметров ВСР до приема и на высоте действия препарата. По ее результатам пациентов разделили на две группы: группу 1 с увеличением LF/HF, и группу 2 со снижением LF/HF на ОФП. В течение 3 месяцев все пациенты получали ЭМ, нитроглицерин и гидрохлортиазид, после чего оценивали изменения в клинико-функциональном состоянии пациентов и параметрах HRV. Результаты показывают, что ЭМ клинически более эффективен при снижении реакции симпатовагального баланса на ОФП с этим препаратом, особенно у лиц с ФК III СН. При повышении LF/HF на ОФП результаты лечения менее существенны. Кроме того, реакция TP в ответ на терапию существенно выше в группе пациентов со снижением симпатовагального баланса в ОФП, что уменьшает риск развития фатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность, эналаприла малеат, острая фармакологическая проба, симпатовагальный баланс

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе сердечной недостаточности (СН) значительную роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции (НГР). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР [2,3,4]. Исследованиями [5,12,13] показано, что пациенты с СН имеют низкий парасимпатический и высокий симпатический тонус и потому высокий риск внезапной сердечной смерти [6]. Важным условием качественного лечения СН считается модуляция НГР, прежде всего ингибиторами АПФ [1,7,14]. Стандартом ингибиторов АПФ при СН [10,11] считается эналаприла малеат (ЭМ).

Нами не найдены исследования эффективности терапии пациентов с СН эналаприла

малеатом в зависимости от реакции симпатовагального баланса в острой фармакологической пробе с этим препаратом, что и явилось основанием настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 57 пациентов с СН II-III ФК, не получавшие ранее системной терапии по поводу кардиальной патологии и не имеющие в настоящее время другой соматической патологии, требующей медикаментозной коррекции. СН II ФК была обусловлена сочетанием умеренной артериальной гипертензии (АГ) по классификации ВОЗ 1996 года и стабильной стенокардией напряжения I-ПФК у 54% пациентов, и сочетанием мягкой АГ со стабильной стенокардией напряжения II ФК в 46% случаев. СН III ФК

была обусловлена в 30% случаев сочетанием умеренной АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК, 20% - тяжелой АГ в 50% - тяжелой АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК. Возраст обследованных 64 ± 6 лет с колебаниями от 53 до 72 лет. Лиц мужского пола было 19 человек, женского - 38.

Всем обследованным до начала лечения была проведена острая фармакологическая проба с ЭМ в дозе 10-25 мг. Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, классу СН и тяжести АГ группы: группу 1 с повышением симпатической активности в ответ на острую фармакологическую пробу, состоящую из 27 человек, и группу 2, состоящую из 30 пациентов, имевших ее снижение на острую пробу с ЭМ. В последующем в качестве стандартной терапии все пациенты получали ЭМ ежедневно в суточной дозе 10-30 мг в два приема. Кроме этого, назначались гидрохлортиазид в дозе 25 мг ежедневно утром и нитроглицерин для купирования кардиальных болей сублингвально по требованию.

До начала терапии пациентов взвешивали, измеряли рост, проводили УЗИ сердца, почек, щитовидной железы, оценивали показатели клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи. До и через 120 минут после приема препарата в острой фармакологической пробе, а также еженедельно в течение первого и 2 раза в месяц в течение остальных месяцев терапии проводили регистрацию ЭКГ и ритмограммы с использованием компьютерной диагностической системы «Cardiolab 2000» и спектральный анализ ВСР с помощью метода быстрого преобразования Фурье на пятиминутных интервалах ЭКГ, зарегистрированных в течение 7 минут при свободном дыхании в горизонтальном положении, через 10 минут отдыха, и в вертикальном положении, через 10 минут после активного ортостаза. Перед каждой процедурой проводилось измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) с помощью сфигмоманометра по методу Короткова и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Исследование проводили утром натощак. Пациенты вели дневники ежедневного утреннего и вечернего мониторинга АД и ЧСС в положении сидя. Для анализа ВСР использовались параметры, рекомендованные Комитетом Экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [1]: ТР - общая мощность спектра в (mc^2);

спектральные характеристики ритма: мощность спектра в области очень низких - VLF (mc^2); низких частот - LF (mc^2) и высоких частот - HF (mc^2). ТР является мерой общей мощности нейрогуморальной регуляции (НГР), VLF - ее гуморального, LF - симпатического и HF - парасимпатического звеньев, LF/HF - отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний, и именно его изменения в острой фармакологической пробе были положены в основу классификации пациентов на группы.

Расчет статистических показателей производился с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel. Достоверность различий определялась с помощью непараметрической статистики, критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-гемодинамические показатели у больных СН ФК II-III до и спустя 3 месяца терапии ЭМ с исходно разными реакциями симпатовагального баланса ВСР на острую фармакологическую пробу представлены в табл. 1. Распределение пациентов на подгруппы по функциональному классу СН до лечения в группах с разными реакциями отношения LF/HF в острой фармакологической пробе с ЭМ оказалось примерно одинаковым. Под влиянием терапии в обеих группах практически равное число пациентов перешло с ФК СН II в ФК I. Что касается ФК III, в группе 1 у меньшего числа пациентов наблюдалось понижение функционального класса СН. Изначально в острой фармакологической пробе изменения АД и ЧСС в группах пациентов были сопоставимыми при том, что у пациентов группы 1 реакция их на активный ортостаз была менее выражена. Заметно существенное снижение САД и ДАД под действием терапии в обеих группах. Однако, у пациентов группы 1 степень его оказалась меньшей. Сохранялась тенденция к меньшему повышению САД и ДАД в ответ на активный ортостаз в группе 1. ЧСС на фоне терапии в обеих группах повышалась с сохранением положительной реакции на ортостаз, менее выраженной в группе 1.

До начала терапии ВСР в сравниваемых группах была также сопоставимой (табл.2). В обеих из них ТР был выше, а отношение LF/HF ниже при СН ФК III в сравнении с ФК II. ТР при обеих функциональных классах СН в группе 1 на высоте фармакологической про-

бы с эналаприла малеатом не изменялась и в группе 2 повышалась на 25%. На фоне проводимой терапии в группе 1 независимо от функционального класса СН ТР имела тенденцию понижения, при этом у пациентов с ФК II отношение LF/HF имело тенденцию

уменьшения и с ФК III увеличивалось. В группе 2 до начала терапии, ТР при обоих функциональных классах СН увеличилось, а отношение LF/HF уменьшилось при ФК II и имело тенденцию уменьшения при ФК III.

Таблица 1
Клинико-гемодинамические показатели у пациентов с ФК СН II-III до и после терапии эналаприла малеатом в группах с разными реакциями симпатовагального баланса в острой фармакологической пробе

Тип реакции LF/HF	До начала терапии						3 месяца терапии							
	ФК, %	SBP L		DBP L		HR L		ФК, %	SBP L		DBP L		HR L	
		SBP S	DBP S	HR S	SBP S	DBP S	HR S							
Повышение (группа 1)	М	II 67	166	90	74	I 50	140*	83	70	II 50	11	90	5	74
	σ		10	5	5	81	11	5	8		6			
	М	III 33	177	95	70	II 33	145*	88	74	III 67	13	92	6	77
	σ		15	16	7	74	13	6	5	6	12	5	6	6
Снижение (группа 2)	М	II 63	165	90	73	I 53	136*	86	69	II 47	11	90	5	75
	σ		11	5	5	80	11	5	4	5				
	М	III 37	179	95	69	II 45	140*	82	76	III 55	15	88	7	81
	σ		14	5	8	75	15	7	7	5	10	5	6	6

* достоверность различий в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$)

Таблица 2
Изменения показателей ВСР под влиянием терапии пациентов с СН ФК II-III эналаприла малеатом в группах со снижением и повышением LF/HF ВСР в острой фармакологической пробе

Тип реакции LF/HF	До начала терапии						Спустя 3 месяца терапии						
	ФК, %	TP	VLF	LF	HF	LF/HF	ФК, %	TP	VLF	LF	HF	LF/HF	
Повышение	М	II 67	538	315	162	61	3,2	I 50	364*	249	84*	28*	3,0
	σ		155	70	68	34	0,8	II 50	167	103	55	11	1,6
	М	III 3	481	358	89	34	2,4	II 33	415	290	95	31	3,3
	σ		61	102	34	22	0,7	III 67	235	176	55	17	1,8
Снижение	М	II 63	553	322	171	60	3,2	I 53	946*	526*	271*	149*	2,0*
	σ		152	98	56	25	0,6	II 47	273	220	123	77	0,9
	М	III 37	444	326	87	31	2,2	II 45	883*	452	276*	155*	2,1
	σ		161	90	55	17	0,8	III 55	342	128	165	92	1,3

* достоверность различий в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$)

ЭМ есть препарат первой линии в терапии СН [10,11] и показанная его эффективность в отношении клинико-гемодинамических показателей является закономерной. Следует, однако, обратить внимание на большую резистентность к терапии ЭМ пациентов с ФК СН III в сравнении с пациентами, имевшими ФК СН II при симпатикотонических реакциях отношения LF/HF в острой пробе с препаратом. Данные находят объяснение в существующих представлениях о более тяжелом течении СН у лиц с более существенным напряжением симпатoadrenalовой системы [15]. С большей резистентностью к терапии пациентов с ФК СН

III в группе 1 хорошо согласовывается и имевшее в ней место меньшее по степени понижение АД.

Клинико-гемодинамические изменения в сравниваемых группах хорошо согласовываются и находят объяснение в реакциях ТР в острой фармакологической пробе с ЭМ и ее изменениях в процессе лечения. То, что пациенты группы 2 в пробе и по итогам лечения показали рост ТР, в то время как у пациентов группы 1 его не наблюдалось, в свете представлений о ТР как маркере общего уровня НГР, подтверждается данными большей клинической эффективности терапии СН

еналаприла малеатом в групі 2.

Таким образом, эффективность терапии СН эналаприла малеатом может быть предсказана по результатам острой фармакологической

пробы. ЭМ более эффективен при снижении реакции симпатовагального баланса на острую фармакологическую пробу с этим препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. // *Lancet*. 1992. V. 340. P. 88–92
2. Heart rate variability . Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. // *Eur Heart J*. 1996. V. 17. P. 354-381.
3. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // *Br. Heart J*. 1994. V. 71. P. 1-2.
4. Van Rawsenwajj-Arts C., Kollee L., Hopman J. Heart rate variability// *Ann. Intern. Med*. 1993. V. 118. P. 436-447.
5. Grassi G., Seravall G., Cattaneo B.M et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in midl congestive heart failure // *Circulation*. 1995. V. 92. P. 3306-3211.
6. Nolan J., Flapan A., Capewell S., et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function // *Br.Heart.J*. 1992. V. 67. P. 482-485.
7. Cohn J.N. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure//*Circulation*. 1990. V. 82 . (Supp I.I). P. 59-67.
8. Чубучний В.Н., Жаринов О.Й. Вариабельність серцевого ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью// *Укр. кардіол. журн* . 1995. № 6. С. 68-72.
9. Чабан Т.І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності//*Укр. кардіол. журн*. 1998. № 4. С. 59-63.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in several congestive heart failure: results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). // *New Engl. J. Med*. 1986. V. 314. P. 1547-1552.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. // *N Engl J. Med*. 1991. V. 325. P. 293-302.
12. Casolo G, Balli E, Taddei TDecreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure.//*Am J. Cardiol*. 1989. V. 64. P. 1162-1167.
13. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure.//*Am J. Cardiol*. 1992. V. 69. P. 482-485.
14. Townsend JN, West JN, Davies MK, Littles WA. Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure.//*Am J Cardiol*. 1992. V. 69. P. 1587-1590.
15. Benedict C.R., Johnston D.E., Weiner D.H. et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction//*J. Amer. Coll. Cardiology*. 1994. V. 23. P. 1410-1420.

РЕАКЦІЇ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСУ В ГОСТРІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОБІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

О.В. Ігнаткіна, М.І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РЕФЕРАТ

Важливою умовою лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) є нормалізація нейрогуморальної регуляції (НГР) під дією лікарської терапії, і насамперед інгібіторами АПФ. Вариабельність серцевого ритму (ВСР) є методикою, що якісно оцінює роботу НГР. Оцінювалася ефективність терапії хворих зі СН еналаприла малеатом (ЕМ) за її впливом на сукупність клініко-гемодинамічних показників і ВСР у залежності від реакції ЛФ/НФ ВСР у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з цим препаратом. До початку лікування пацієнтам була проведена ГФП із ЕМ з реєстрацією параметрів ВСР до прийому і на висоті дії препарату. За її результатами пацієнтів поділили на дві групи: групу 1 зі збільшенням ЛФ/НФ, і групу 2 зі зниженням ЛФ/НФ на ГФП. Впродовж 3 місяців усі пацієнти одержували ЕМ, нітрогліцерин і гідрохлортiazид, після чого оцінювали зміни в клініко-функціональному стані пацієнтів і параметрах HRV. Результати показують, що ЕМ клінічно більш ефективний при зниженні реакції симпатовагального балансу на ГФП із цим препаратом, особливо у осіб із ФК III СН. При підвищенні ЛФ/НФ на ГФП результати лікування менш істотні. Крім того, реакція ТР у відповідь на терапію суттєво вища у групі пацієнтів зі зниженням симпатовагального балансу в ГФП, що зменшує ризик розвитку фатальних ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, хронічна серцева недостатність, еналапріла малеат, гостра фармакологічна проба, симпатовагальний баланс

REACTIONS OF SYMPATHO⁴² GAL BALANCE IN ACUTE PHARMACOLOGICAL ASSAY AND EFFICIENCY OF ENALAPRIL MALEAT THERAPY OF A HEART FAILURE

O.V. Ignatkina, M.I. Yabluchansky

The Karazin National University of Kharkov

SUMMARY

The important condition of treatment of the patients with a heart failure (HF) is the normalization of a neurohumoral regulation (NGR) under action of medicinal therapy, and first of all, by ACE-inhibitors. Heart rate variability (HRV) is a technique qualitatively estimating work of NGR. The efficiency of enalapril maleat (EM) therapy of the patients with HF on its influence on clinical parameters and HRV was estimated depending on reaction LF/HF HRV in acute pharmacological assay (APA) with this preparation. Prior to the beginning treatment to the patients was spent APA with EM with registration of parameters HRV before reception and at height of action of a preparation. By its results of the patients have shared into two groups: group 1 with increase LF/HF, and group 2 with decrease LF/HF in APA. Within 3 months all patients received EM, nitroglycerinum and hydrochlorthiazidum, then estimated changes in a clinical-functional condition of the patients and parameters HRV. The results show, that the clinical efficiency of EM is more effective at of decrease reaction of sympathovagal balance on APA with this preparation, is especial at the persons with III NYHA class. At rising LF/HF on APA results of treatment are less essential. The reaction of TP in reply to therapy is higher in group of the patients with decrease LF/HF in APA, that reduces risk of development of fatal complications.

KEY WORDS: heart rate variability, chronic heart failure, enalapril maleat, acute farm test, sympathovagal balance

УДК: 616.1.12-008

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

A.C. Исеева

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

РЕЗЮМЕ

В острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев (13 женщин и 2 мужчин, средний возраст 24±2 года) изучалось влияние эналаприла малеата (20 мг внутрь) на состояние нейрогуморальной регуляции (НГР). В качестве маркеров НГР использованы АД, ЧСС, пространственно-временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР). До и через 180 минут после приема препарата производилось измерение АД и регистрация ритмограммы во втором стандартном отведении ЭКГ как в горизонтальном, так и в вертикальном (активный тилт-тест) положениях. АД измеряли по методу Короткова, ритмограмму регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». Для получения спектральных характеристик ВСР использовали метод быстрого преобразования Фурье, анализу подвергали средние 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Статистическая обработка данных производилась с помощью Excel for Windows'98. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического критерия знаков и Т-критерия Вилкоксона для 95% доверительного интервала. Эналаприла малеат повышал общую мощность НГР без изменений в симпатопарасимпатическом балансе, усиливал реакцию систем НГР на активный тилт-тест с более существенными изменениями в гуморальном и симпатическом доменах. Позитивные влияния эналаприла малеата на качество и продолжительность жизни больных, возможно, связаны с его способностью, улучшать состояние нейрогуморальной регуляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, нейрогуморальная регуляция, эналаприла малеат, здоровые добровольцы