

УДК: 616.12-008.331.1-08:616.12-008.318

## Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію в процесі лікування

Є.Х. Заремба, О.М. Голик

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів***Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, лізиноприл, метаболічна терапія, триметазидин.

Заданими Флемінгемського дослідження, артеріальна гіпертензія (АГ) відноситься до найбільш поширених предикторів розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень, зокрема хронічної серцевої недостатності [5,6,11]. Відомо, що порушення регуляції вегетативної нервової системи (ВНС) тісно пов'язано з підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань, ризику розвитку небезпечних аритмій та раптової смерті [1,2,8,12]. Дисбаланс ланок ВНС з підвищенням активності симпатичного та пригніченням парасимпатичного відділів, активація системи гіпофіз-наднирники є закономірною відповіддю на стрес та одним з патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних захворювань, зокрема АГ. Активація симпато-адреналової системи призводить до змін в системі нейрогуморальної регуляції, відіграє одну з ключових ролей в системі контролю артеріального тиску (АТ) і підтриманні гомеостазу [1,2,4,7]. Нормальна серцева функція характеризується складною варіабельністю, відображає гнучкість і чутливість регуляторних систем організму, що забезпечують стійкість до психічних і емоційних навантажень. Таким чином, стабільність (стійкість) внутрішнього середовища організму підтримується динамічним співвідношенням його функціональних систем [2,13]. Динамічна взаємодія систем організму дозволяє йому, згідно класичної моделі гомеостазу W.B. Cannon [2], функціонувати ефективно у постійно мінливому зовнішньому середовищі.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) є сьогодні найбільш інформативним та поширеним методом дослідження функції ВНС. Відомо, що ритм серця є універсальною реакцією організму на будь-який вплив зовнішнього та внутрішнього середовища. Він містить в собі інформацію про функціональний стан всіх ланок регуляції життєдіяльності людини як в нормі, так і при різноманітних патологічних станах. Аналіз ВСР може застосовуватись для оцінки стану як ВНС (так званого симпато-вагального балансу), так і функціонального стану організму в цілому. Зміна ритму серця в різноманітних зовнішніх умовах розглядається як достатньо об'єктивний індикатор адаптаційних реакцій [4]. За допомогою сучасних комп'ютерних технологій математичний аналіз ВСР можна провести протягом декількох хвилин, що особливо важливо для моніторингу функціональних та патологічних станів. Їх можна використати для оцінки параметрів вегетативного гомеостазу, адаптаційних реакцій, показників, які характеризують функціональний стан організму [1,13].

У наш час накопичений значний досвід вітчизняних та закордонних вчених стосовно методу дослідження ВСР. Проте, незважаючи на багаторічний досвід та чисельні праці, окремі аспекти механізмів ВСР залишаються не уточненими та несистематизованими [2,9]. Дослідженню ВСР при АГ надається особливе значення, єдиною думки щодо патогенезу даного захворювання не існує. До факторів становлення та прогресування АГ відносять порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дисфункцію ендотелію, ремоделювання серцево-судинної системи, дисбаланс вегетативної регуляції (підвищення симпатичного тону та зниження парасимпатичного), що є одним із ключових моментів формування та становлення пограничної та стабільної АГ [5,9]. Враховуючи фон нейрогуморальної регуляції, застосування високоінформативного методу аналізу ВСР дозволяє розробити рекомендації щодо оптимальної терапії, здійснювати контроль за лікуванням хворих на АГ [3,11].

## Мета дослідження

Аналіз показників ВСР у хворих на АГ I і II ступеня 1 та 2 стадії та їх динаміки при застосуванні інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) лізиноприлу та метаболічного кардіопротектора триметазидину.

## Об'єкт та методи дослідження

У дослідження включено 38 хворих (20 чоловіків і 18 жінок) з АГ I і II ступеня 1 та 2 стадії та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Середній вік пацієнтів склав  $59,2 \pm 2,3$  р., тривалість захворювання –  $8,7 \pm 2,14$  років. Пацієнти рандомізовані на групи в порядку поступлення в стаціонар.

Широке застосування інгібіторів АПФ в клінічній практиці обумовлено спектром їх лікувального впливу на хворих із різними видами серцево-судинної патології [2,4,6]. При виборі лікарського засобу часто виникає потреба уточнення характеру лікування: симптоматичне чи базисне (патогенетичне)? Базисне лікування інгібіторами АПФ направлено на зменшення симпатикотонії, обмеження рівня ангіотензину II, нормалізацію ендотеліальних механізмів управління тонусом судин та їх ремоделювання [5,6,11]. Хоча всі антигіпертензивні засоби знижують підвищений АТ, більшість з них не усуває першопричину АГ. Незважаючи на нормалізацію АТ будь-якими середниками, судини залишаються ремодельованими, кожен симпатичний імпульс викликає їх неадекватну реакцію, може призводити до гіпертонічного кризу на будь-якій стадії АГ [5,7]. Важливим є також безпека застосування, низька частота розвитку побічних ефектів, що особливо важливо для осіб похилого та старечого віку з характерною їм поліморбідністю [5,6]. Одним із представників інгібіторів АПФ є лізиноприл, який представляє собою лізиновий аналог еналаприлової кислоти, метаболіт еналаприлу, на відміну від еналаприлу є активною фармакологічною сполукою. Як і еналаприл він зв'язується з іоном цинку в активних центрах АПФ кокарбокисильною групою. Будучи гідрофільною сполукою, лізиноприл не метаболізується в печінці, практично не зв'язується з білками плазми і екскретується нирками в незміненому вигляді. Таким чином, згідно класифікації L. Оріє, за фармакологічними властивостями він відповідає третьому класу інгібіторів АПФ [7]. Доцільно комбінувати гіпотензивні середники з препаратами, що впливають на інші патогенетичні механізми та фактори. Останнє 20-ліття характеризується появою терміну кардіопротектори, тобто лікарські засоби, які мають властивість попереджати негативні зміни в серцевому м'язі, викликані ендогенними та екзогенними факторами. Значну роль в реалізації кардіопротекторної дії відіграють метаболічні засоби, які являють собою не тільки субстрати але й регулятори метаболізму. Еталонним кардіопротектором метаболічної дії вважають триметазидин, який за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів внесений до переліку засобів, дозволених з позиції доказової медицини [11]. Застосування триметазидину у комплексі з лікарськими середниками гемодинамічної дії потенціює антигіпертензивний ефект лікування [11,12].

Стан автономної нервової системи (НС) та нейрогуморальних механізмів регуляції оцінювали за допомогою ВСР. Запис ЕКГ здійснювали на дванадцятиканальному комп'ютерному електрокардіографі "Полі-Спектр-8" із відповідним програмним забезпеченням ("Нейрософт", Іваново, Росія). Аналіз ВСР проводили згідно із сучасними кардіоритмологічними стандартами. Дослідження здійснювали в стаціонарних умовах (тихе приміщення з постійною температурою). Попередньо протягом 5-10 хвилин пацієнти перебувають у спокої для адаптації до навколишніх умов. Запис ЕКГ проводили в лежачому положенні на спині при спокійному диханні. Обстеження у жінок проводили переважно у міжменструальний період, оскільки циклічні гормональні зміни впливають на показники ВСР. В період дослідження пацієнт дихає спокійно, не робить глибоких вдихів, не кашляє, не ковтає слини. Виключались фактори, що призводять до емоційного збудження та нестаціонарності запису (розмови з пацієнтом і сторонніми, телефонні дзвінки, тощо). Аналізували ряд спектральних та часових показників, рекомендованих в якості показових міжнародними стандартами Робочої групи Європейського кардіологічного товариства та Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996). Серед них виділені наступні часові показники: SDNN – сумарний показник ВСР, оцінюється як стандартне відхилення величин нормальних RR інтервалів (аритмічні інтервали з аналізу виключаються); RMSSD – квадратний корінь від суми квадратів різниць послідовних пар інтервалів RR, включаючи й аномальні. Крім того, аналізували показник pNN50% - відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50мс та CV (коефіцієнт варіації), який за фізіологічним змістом не відрізняється від SDNN, але дозволяє врахувати вплив ЧСС. При спектральному аналізі визначали наступні параметри: високочастотні коливання (HF-High Frequency) – коливання з частотою 0,15-0,40Гц; низькочастотні коливання (LF-Low Frequency) – коливання в діапазоні частот 0,04-0,15Гц; дуже низькочастотні коливання (VLF- Very Low Frequency) з частотою 0,003-0,04Гц. Вираховують пік кожної складової спектру в абсолютних одиницях, а також відсотковий внесок кожної коливальної складової в загальну потужність спектру за методикою, запропонованою вітчизняними дослідниками [4]. Аналізували загальну потужність спектру або повний спектр частот, що характеризує ВСР (TP- Total Power). За даними спектрального аналізу визначали індекс симпатовагальної взаємодії LF/HF [1,2].

Існує безліч робіт дослідження ВСР у пацієнтів з різноманітною патологією, в тому числі кардіологіч-

ною. Проте всі вони мають переважно описове та аналітичне спрямування. Ми скористалися широкими діагностичними можливостями методу і надали аналізу ВСР більш прикладного клінічного характеру. У зв'язку з цими міркуваннями, хворі розподілені нами на групи спостереження залежно від вихідних рівнів дослідження ВСР. До I-ої групи ввійшли 20 пацієнтів зі збереженням загальної потужності ВСР, переважанням автономних регуляторних впливів над центральними ерготропними. II-гу групу склали 18 хворих із вихідним зниженням загальної потужності ВСР, переважанням нейрогуморальних регуляцій над рефлекторними симпато-парасимпатичними (детальніше опис нижче). Врахування вихідного рівня регуляторних можливостей вегетативної та нейрогуморальної ланок НС і потужності ВСР в цілому дозволяє вивчити доцільність та ефективність стартової терапії, керуючись характером змін регуляції серцевої діяльності, отриманих із показників ВСР.

При аналізі ВСР виникло питання дослідження норми. Індивідуальний оптимум організму не завжди співпадає зі середньостатистичною нормою. Особливо це стосується нейровегетативних механізмів, оскільки однотипні адаптаційні реакції проходять відповідно до умов, в яких перебуває людина та функціональних резервів організму. Існує поняття клінічної норми, що характеризує значення показників в осіб без ознак захворювання [1,9]. Ми співставили результати наших обстежень практично здорових осіб з найбільш масштабними та достовірними результатами досліджень інших авторів. Виявилось, що досліджувані нами показники співставимі з показниками норми інших досліджень. Це дозволяє користуватися отриманими даними як критеріями фізіологічної та клінічної норми.

Статистична обробка даних проводилась методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007. Дані досліджень приведені у вигляді середнього значення (М) та його стандартного відхилення (m). Достовірність різниці визначалась з використанням t-критерія Ст'юдента.

### Результати дослідження та обговорення

Осіб з зниженою ВСР (I-ша група) у загальній сукупності хворих виявилось менше (41%), ніж пацієнтів з нормальними параметрами ВСР (II-га група - 59%). У першій групі переважали пацієнти з АГ II ступеня II стадії (67%), в II-й групі – хворі з АГ I ступеня I стадії (63%) (табл.).

Табл.1

#### Показники ВСР у хворих до та після лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	I група (n=20)		II група (n=18)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
SDNN	179,4±46,2	136,5±31,1	252,9±119,6	23,8±1,4**	168,6±54,8*
RMSSD	165±34,5	187,5±46,2	184,9±31,7	15,2±2,1**	173,5±67,6
pNN50	33,4±5,6	39,9±6,4	39,1±7,3	0,8±0,4**	14,3±4,7*
TP,мс2	31422±1365	27810±14517	25015±14432	673±63**	71909±35364*
VLF,мс2	10321±2992	3158±1519	7892±6648	430±45	8029±3753*
LF,мс2	9433±1809	16480±8528	5105±2999*	159±19	23601±122*
HF,мс2	11667±4321	7673±4511	10151±5011	84±19	38518±19747*
LF/HF	0,9±0,1	2,2±0,2**	0,5±0,1*	3,1±0,5**	1,8±0,4*
VLF%	30,4±3,9	19,8±4,7**	21,03±4,6	63,84±3,5	35,5±4,3*
LF%	25,4±1,3	57,4±5,4**	21,3±1,4*	23,85±1,9	31,18±2,2
HF%	34,2±3,8	22,8±2,5	57,6±4,2*	12,31±2,4	33,32±4,9

\*P<0,05 - достовірність різниці між показниками до та після лікування. \*\* P<0,05 - достовірність різниці між показниками у порівнянні з контрольною групою.

Як видно з таблиці, у I-й групі хворих загальна потужність спектру збережена. Про це свідчать нормальні рівні SDNN та TP. Вегетативний баланс характеризується перевагою симпатичного впливу (високий рівень LF як абсолютного показника, так і процентного вкладу потужності спектру, p<0,05). Вагосимпатичний індекс переважає норму, що є ознакою симпатикотонії (p<0,05). Зниження показників RMSSD і pNN50 свід-

чить про ослаблення парасимпатичних впливів на ритм серця. Стан надсегментарних ерготропних впливів характеризується низьким вкладом у модуляцію ритму серця. Про це свідчить низький абсолютний показник VLF та зменшення вкладу VLF (%) у загальну структуру спектру ( $p < 0,05$ ). У II-й групі пацієнтів зниження показників SDNN і TP вказує на зменшення загальної ВСР ( $p < 0,05$ ). Аналіз регуляторних впливів демонструє високий вклад надсегментарних ерготропних структур і гуморальних факторів у регуляцію ритму (підвищення VLF як абсолютних так процентних чисел). Переважає активність симпатичної ланки (вагосимпатичний індекс перевищує норму,  $p < 0,05$ ), дихальна модуляція спектру незначна (зниження показників RMSSD, рNN50 і HF,  $p < 0,05$ ). Вплив автономної НС знижений. Це свідчить про пригнічення швидких рефлекторних симпато-парасимпатичних автономних впливів на синусовий вузол і перехід регуляції до більш повільної, філогенетично нижчої, гуморальної регуляції. Отже, порівняння параметрів ВСР в обох групах демонструє принципово різні види патологічної регуляції. У першому випадку дисбаланс характеризується відносним збереженням вегетативного впливу та потужності спектру. У II-й групі зниження вегетативної регуляції та домінування надсегментарних впливів відбувалося на фоні зниження загальної ВСР. Окремі роботи по теорії автоколивальних процесів в серцево-судинній системі дають переконливі докази того, що повільні складові ритму мають автоколивальну природу, тісно пов'язані з повільними коливаннями тканинного метаболізму і з системами регуляції цього метаболізму. Метаболічні процеси відрізняються періодичними змінами або коливаннями. Дефіцит тканинного метаболізму на рівні організму може проходити при різних повільнохвильових судинних реакціях. Рівень повільних хвильових процесів гемодинаміки вказує на ступінь мобілізації адаптивних процесів у різних системах організму. Окремі спектральні показники вказують на прямий тканинний метаболізм, зміни повільних коливань ритму формуються під впливом порушень регуляції метаболізму (нейрогенної, ендокринної) [1,4,8]. Висока ступінь співпадіння хвильових змін ритму зі змінами метаболічних процесів у тканинах дозволяють використовувати спектральні дослідження для вибору патогенетичної терапії метаболічних порушень.

Аналіз клінічних результатів проведеного лікування характеризується покращенням суб'єктивних проявів захворювання (зменшення болі в ділянці серця, задишки, головокружіння, головних болів) у 78,8% хворих I-ої групи. Слід відмітити, що у II-й групі хворих нормалізація показників АТ та ВСР вимагала підвищення дози гіпотензивного засобу. У 28% пацієнтів призначали комбінацію лізиноприлу з гідрохлоріазидом в дозі 12,5 мг із використанням останнього через день у вигляді фіксованої комбінації. Коли в I-й групі середня добова доза антигіпертензивного середника становила 9,75 мг, то в II-й складала 22 мг.

Після проведеної комплексної терапії в обох групах спостерігалось достовірне покращення показників ВСР. У I-й групі хворих спостерігали достовірне зниження активності симпатичної ланки спектру регуляції ВСР і підвищення парасимпатичної активності ( $p < 0,05$ ). Під впливом лізиноприлу та триметазидину у II-й групі достовірно підвищилася загальна потужність ВСР, що проявлялось підвищенням показників SDNN та TP ( $p < 0,05$ ). Потужність ВСР посилилася за рахунок вкладу автономної НС. При цьому суттєво підвищився парасимпатичний компонент, що виражається співвідношенням LF/HF ( $p < 0,05$ ). Застосування метаболічного середника триметазидину сприяло більш швидкій нормалізації показників ВСР і покращенню самопочуття пацієнтів обох груп. Це зумовлено, очевидно, зменшенням ішемічних змін в міокарді, зумовлених порушенням кровообігу та підвищенням чутливості рецепторів до регуляторних впливів.

## Висновки

В процесі аналізу вихідних показників ВСР у хворих на АГ встановлено два принципово різні патологічні види регуляції кровообігу залежно від ступеня АГ та ураження органів-мішеней, що дозволило здійснити диференційований та патогенетично обґрунтований підбір характеру лікування та дози лікарських засобів.

Існує достовірна залежність ефективності гіпотензивної терапії від стану ВСР. Більш глибокі порушення нейровегетативної регуляції вимагають вищих доз препаратів і комбінації декількох засобів лікування.

## Література

1. *Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекоменд.* / Р.М. Баевский, Г.Г. Пиванов, А.В. Чирейкин и др. // *Вестн. аритмологии.* - 2001. - № 24. - С. 65-87.
1. *Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике* / О.В. Коржушко, А.В. Писарчук, В.Б. Щатило и др. // *Київ* - 2002. - 192 с.
1. *Вариабельность ритма сердца и эссенциальная гипертензия. Нерешенные проблемы практического применения* / В.Э. Олейников, А.В. Кулюцин, В.А. Буданова и др. // *Международ. мед. журнал.* - 2006. - № 1. - С. 51-55.
1. *Вариабельность сердечного ритма в исследовании панических атак, нейрогенных обмороков и приступов мигрени* / Н.Б. Хаспекова, З.А. Мусаева, З.Н. Тумалаева и др. // *Архив клин. и эксперим. медицины.* - 2000. - Т. 9, № 1. - С. 173-175.
1. *Гозин Е.Е. Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии* // *Практ. ангиология.* - 2010. - № 4 (33). - С. 60-66.
1. *Катеренчук И.П. Серцево-судинний континуум – фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки* // *Практ. ангиология.* - 2008. - № 5 (16). - С. 47-52.
1. *Корзун А.П., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ* // *Экология человека.* - 2003. - № 2. - С. 16-22.
1. *Кузьмина Н.В., Серкова В.К. Вегетативні розлади у пацієнтів із гіпертонічною хворобою: діагностика та медикаментозна корекція* // *Укр. мед. часопис.* - 2009. - № 2 (70). - С. 37-41.

1. Михайлов В.М. *Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения* - Иваново. - 2000. – 200 с.
1. Патогенетические подробности автономной дисрегуляции синусового ритма сердца при гипертонической болезни / В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, О.Ф. Калиев и др. // *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. - 2010. - № 2 (9). - С. 17-21.
1. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // *Артериальная гипертензия*. - 2010. - № 1 (9).-С. 63-106.
1. Фоякин А.В., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А. *Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте* // *Практ. ангиология*. - 2008. - № 5 (16). - С. 5-9.
1. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix)* // *Eur. Heart J.* - 1996. - V. 17. - P. 334-381.
1. *Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure* / M. Galinier, A. Pathak, J. Fourcade et al. // *Eur. Heart J.* - 2000. - 21(6) – P. 475-482.

## Динамика показателей variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в процессе лечения

*Е.Х. Заремба, Е.Н. Голик*

Изучена клиническая эффективность применения ингибиторов АПФ и метаболитических средств в комплексном лечении артериальной гипертензии (АГ). Исследована variability сердечного ритма (ВСР) у 38 пациентов с АГ. Степени 1 и 2 стадии. В зависимости от исходных показателей и способа лечения больных распределены на группы. Осуществлен индивидуальный подход к лечению больных АГ

Ключевые слова: variability сердечного ритма, лизиноприл, метаболитическая терапия, триметазидин.

## Dynamics of the heart rate variability values in patients with arterial hypertension in the process of treatment

*E.H. Zarembo, O.M. Holyk*

Clinical efficacy of the ACE inhibitors and metabolic agents administration in complex treatment of arterial hypertension (AH) was evaluated. Heart rate variability (HRV) was assessed in 38 patients with AH of the I and II degree 1 and 2 stage. Depending on the initial values and treatment type patients were randomized into groups. Individual approach to the management of patients with AH was performed.

Key words: heart rate variability, lisinopril, metabolic treatment, trimetazidine.