

При сравнении параметров СДС у пациентов I группы в зависимости от градаций ЖНРС по Lown оказалось, что от I градации к V постепенно уменьшались минимальная граница диапазона (на 12,1%), максимальная граница диапазона (на 19,7%), диапазон синхронизации (на 193%), разность между минимальной границей диапазона и исходной ЧСС (на 300%) и постепенно увеличивались длительность развития СДС на минимальной границе (на 70,3%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 73,3%) (табл. 2). У пациентов I группы с 3-й категорией ЖНРС по Bigger по сравнению со 2-й были меньшими максимальная граница диапазона (на 14,8%), диапазон синхронизации (на 144%), разность между минимальной границей диапазона и исходной ЧСС (на 102%) и большими – длительность развития СДС на минимальной границе (на 32,3%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 46,5%) (табл. 3).

Из представленных в таблицах данных следует, что степень нарушения регуляторно-адаптивных возможностей организма тесно связана с наличием органических кардиальных нарушений, однонаправленно зависит от количественной (по Lown) и качественной (по Bigger) принадлежности ЖНРС.

Выводы

У пациентов с ЖНРС и гипертрофией левого желудочка, а также при увеличении градации ЖНРС (по Lown) и категории ЖНРС (по Bigger) происходит значимое ухудшение регуляторно-адаптивных возможностей организма. Таким образом, основанная на представлениях о многоуровневых механизмах ритмогенеза в совокупности с традиционными методами исследования проба СДС позволит повысить качество диагностики в кардиологии, поможет в выборе рациональной противоаритмической стратегии. Отличаясь простотой методики, быстротой выполнения, отсутствием противопоказаний и осложнений, проба СДС может использоваться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Поступила 09.08.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Адан Абдалла, Мазур Н. А., Иванова Л. А. и соавт. Применение комбинаций противоаритмических препаратов I группы у больных с рефрактерными аритмиями // Кардиология. 1988. № 2. С. 42–46.
2. Иванов Г. Г., Сметнев А. С., Сыркин А. Л. и соавт. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной смерти // Кардиология. 1998. № 12. С. 64–73.
3. Кушаковский М. С. Аритмии сердца, 2-е издание. Санкт-Петербург: Фолиант. 1999. С. 638.
4. Мазур В. А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца // Москва: Медицина. 1985. С. 192–193.
5. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Потягайло Е. Г., Похотько А. Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма // Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34, № 3. С. 68–77.
6. Покровский В. М., Коротко Г. Ф. Физиология человека. Москва, 2003. С. 655.
7. Скибицкий В. В., Канорский С. Г. Желудочковые аритмии. Механизмы, прогнозирование, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Краснодар, 2000. С. 8–11.

V. G. TREGUBOV, V. V. MAKUKHIN,
K. S. FOKINA, T. A. CHIRVA

ASSESSMENT OF REGULATORY-ADAPTIVE POTENTIAL OF PATIENTS WITH VENTRICLE RATE VIOLATIONS

The research covered 73 patients, 41 of which had heart morphological disorders (I cohort), and 31 patients did not (II cohort). Alongside with general tests all the research participants went through the following examinations: 24 hours of ECG recording, treadmill test, ultrasound scanning of heart, heart-respiratory synchronization test. The presented research results show that the level of the regulatory-adaptive potential is closely connected with the degree of cardio-vascular system morphological disorders, depends on the qualitative (Lown) and quantitative (Bigger) characteristics of ventricle rate violations, forecasting possible haemodynamics and cardiac pathology.

Key words: ventricle rate violations, heart-respiratory synchronization.

О. Г. КОМПАНИЕЦ

АДАПТИВНО-РЕГУЛЯТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кафедра клинической фармакологии

Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

Ежегодно осуществляется синтез множества лекарственных препаратов, обладающих способностью воздействовать на все уровни биологической организации – от субклеточных структур до регуляции функций целостного организма. Упорный поиск фармакологами селективных препаратов, оказывающих воздействие только на органы-мишени, пока не привел к стопроцентному результату ни в одной группе клинико-фармакологических средств [1, 2]. Негативное влияние препаратов проявляется не только в форме клинически явных нарушений, регистрируемых как побочный эффект. Благодаря многолетним многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследо-

ваниям стал очевиден факт сосуществования высокой клинической эффективности препарата в отношении органа-мишени с негативными отдаленными последствиями, вплоть до снижения длительности жизни [12]. Поэтому изучение регуляторно-адаптивной приспособляемости организма к воздействию лекарственных препаратов и поиск методик, позволяющих на доклиническом уровне предположить возможное нарушение и срыв адаптационных механизмов, имеют важное теоретическое и практическое значение.

Ранее показана информативность и безопасность пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) в изучении адаптивно-регуляторных процессов [10, 16].

Возможность точной количественной оценки отдельных параметров пробы позволяет использовать ее в качестве объективного метода, характеризующего динамику функционирования регуляторных систем организма при применении различных препаратов.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния гипотензивных препаратов с различной фармакодинамикой на адаптивно-регуляторные механизмы.

Материалы и методы

В исследование были включены 184 больных артериальной гипертонией (113 женщин и 71 мужчина, средний возраст 51 год), которым ранее не проводилась гипотензивная терапия вообще либо проводилась на протяжении последнего месяца. Показатели СДС регистрировались исходно и через месяц приема препаратов. Всем больным до и после каждой пробы на всех этапах измерялись АД и ЧСС. Проводилось полное диагностическое обследование, в результате которого исключался вторичный генез артериальной гипертензии.

Оценку СДС проводили по методике В. М. Покровского и соавт. [10, 16, 17]. В день проведения проб запрещалось курить, употреблять кофе, крепкий чай, рекомендовалось избегать стрессов, физических нагрузок. После регистрации исходной пневмограммы и электрокардиограммы пациент дышал синхронно со вспышками фотостимулятора с пошаговой частотой, задаваемой исследователем. На индивидуальных уровнях частот возникает синхронизация между частотой дыхания и частотой сердечных сокращений, т. е. на каждое дыхание приходится одно сокращение сердца. На записи это устанавливается изменением интервала R-R электрокардиограммы и отметками вспышек фотостимулятора. Пациентам рекомендовался один из пяти гипотензивных препаратов. Начальная доза коринфара ретард (AWD, Германия) составила 20 мг, диротона («Gedeon Richter», Венгрия) – 5 мг, атенолола («Акрихин», Россия) – 25 мг, алтиазема РР («Berlin-Chemie», Германия) – 180 мг, гипотиазида («Chinoïn», Венгрия) – 25 мг.

Результаты

На фоне приема всех препаратов получено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления. Наиболее значимые изменения на фоне лечения отмечались в показателях диапазона синхронизации и длительности развития синхронизации на минимальной границе. Гипотиазид расширил диапазон СДС. Длительность развития феномена на минимальной и максимальной границах на фоне гипотиазида уменьшилась на 27% и 25% соответственно. Разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС увеличилась на 21%. После месяца приема лизиноприла диапазон синхронизации увеличился на 40% в сравнении с исходным значением.

Атенолол вызвал урежение ЧСС на 19% в сравнении с исходными показателями. Минимальная граница диапазона смещалась вниз по шкале частот на 19%, максимальная граница – на 21%. Ширина диапазона синхронизации и длительность развития на минимальной границе существенно уменьшились.

На фоне приема коринфара ретард по сравнению с исходными данными ритм сердца участился на 10%, ширина диапазона увеличилась на 73%. Границы диапазона сместились вверх по шкале частот. Длительность развития феномена СДС более существенно

уменьшилась на минимальной границе в сравнении с максимальной (на 36% и 23% соответственно).

Прием алтиазема РР вызвал урежение сердечбиений на 9%, уменьшение минимальной границы соответственно на 8%. Достоверного расширения диапазона синхронизации на фоне алтиазема РР не произошло. Зафиксировано преобладание уменьшения длительности развития феномена СДС на минимальной (13,1%) в сравнении с максимальной (8%) границей.

Обсуждение

Получение сравнительных количественных данных об адаптивно-регуляторных возможностях организма на фоне лекарственных средств актуально с учетом принципиальной неизлечимости артериальной гипертензии и необходимости ежедневного пожизненного приема гипотензивных препаратов [13, 14, 19]. Естественно предположить, что выбор терапии, позволяющей не только адекватно снизить артериальное давление, но и обеспечить достаточный уровень регуляторно-адаптивных возможностей, повлечет за собой благоприятные эффекты и будет способствовать улучшению прогноза течения заболевания. Большое количество работ, посвященных изучению регуляторно-адаптивных возможностей, свидетельствует о взаимосвязи тяжести заболеваний, стрессовых воздействий и параметров СДС [3, 6, 11]. При этом доказано, что наиболее информативен показатель диапазона синхронизации.

Особый интерес с точки зрения фармакологии представляет сравнение антагонистов кальция. Все антагонисты кальция (АК) являются специфическими артериоларными дилататорами благодаря мощной способности уменьшать трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов [15]. Однако известна и их неоднородность фармакодинамики, что отразилось в классификации и даже в различиях показаний [8]. По влиянию на ведущие параметры пробы СДС представители различных подклассов антагонистов кальция также оказали неоднородное влияние. Так, в нашем исследовании дигидропиридиновый антагонист кальция коринфар ретард способствовал достоверному расширению диапазона синхронизации, уменьшению длительности развития синхронизма на минимальной и максимальной границах и смещению их в сторону более высоких частот. В группе пациентов, принимающих бензотиазипиновый антагонист кальция алтиазем РР, отсутствовало расширение диапазона синхронизации с позитивным уменьшением длительности развития на минимальной и максимальной границах.

По нашим данным, диуретик гипотиазид не только способствует нормализации АД, но и оказывает благоприятное влияние на регуляторно-адаптивные возможности организма, а в конечном счете предотвращает движение больного по пути прогрессирования заболевания, что согласуется с данными о существенном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при терапии тиазидовыми диуретиками. Результаты различных рандомизированных исследований, в которых они применялись для лечения, выявили, что диуретики в равной мере эффективно предотвращали развитие цереброваскулярных осложнений, ИБС и смертность от сердечно-сосудистых причин, что дает основание считать их препаратами выбора для терапии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента уже давно стали одними из основных препаратов

в лечении артериальной гипертензии (АГ) и вошли в группу «терапии первой линии» (19). Четырехнедельное применение ингибитора АПФ лизиноприла способствовало существенному росту диапазона синхронизации. При этом длительность развития на минимальной границе в отличие от большинства других исследуемых препаратов не изменилась, что может свидетельствовать о дифференцированной регуляции параметров СДС и требует дальнейшего изучения.

Прицельная блокада симпатической нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией с помощью бета-адреноблокатора атенолола снизила диапазон синхронизации, что свидетельствует о снижении адаптивных реакций организма на фоне месяца приема этого препарата. Известно, что адреноблокаторы при кратковременном применении могут приводить к снижению мозгового кровотока с развитием симптомов мозговой гипоперфузии. Ширина диапазона синхронизации и длительность развития СДС на минимальной границе в данном случае проявили себя как наиболее значимые параметры, уменьшение которых отразило снижение интегративной роли ЦНС в адаптивной регуляции организма. При длительном лечении нарушенная ауторегуляция может нормализовываться, однако у части пациентов не удается добиться нормализации ауторегуляции, несмотря на проведение адекватной терапии. Это требует более тщательного изучения адреноблокаторов и типа адаптивного реагирования на их применение у каждого пациента. Полученные нами данные позволяют предположить, что параметры пробы СДС могут способствовать индивидуализации критериев эффективности и безопасности препарата, что особенно важно именно для адреноблокаторов, т. к. показатель относительного риска развития первичного нарушения мозгового кровообращения или смертности от инсульта при длительном лечении этой группой несколько выше, чем, например, при лечении диуретиками.

Таким образом, динамика ключевых параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма свидетельствует о неоднозначном влиянии гипотензивных препаратов на регуляторно-адаптивные возможности организма. Поэтому при лечении артериальной гипертензии необходимо учитывать не только прямое положительное действие на органы-мишени, но и неспецифическое реагирование организма на введение ксенобиотика. Учет влияния лекарственных средств на регуляторно-адаптивные возможности организма способствует индивидуализации лечения и обеспечивает успех гипотензивных препаратов в отношении не только снижения артериального давления, но и улучшения прогноза течения заболевания.

Поступила 12.09.06

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Медицина, 2001. С. 140–146.
2. Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии. Москва, 2000. 740 с.
3. Ермошенко Б. Г., Новикова В. А., Капунова Л. А. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке тяжести климактерического синдрома // Кубанский научный медицинский вестник. 2000. Т. 50. № 2. С. 65–67.
4. Кошарская И. Л. Влияние ангиотензина II на парасимпатическую регуляцию сердечной деятельности // Кардиология. 1987. Т. 17, № 8. С. 76–79.
5. Кукус В. Г., Стародубцев А. К., Раменская Г. В., Топорова Е. А., Липатова И. С. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика гипотензивной эффективности и безопасности

блокаторов медленных кальциевых каналов короткого и пролонгированного действия: нифедипина, кордафлекса-ретард и нифедарда XL у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // РКЖ. 2003. № 4 (42). С. 55–58.

6. Ложникова Л. Е., Абушкевич В. Г. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у психически больных и у лиц с пограничными формами психических расстройств // Кубанский научный медицинский вестник. 2000. № 2. С. 67–68.

7. Маколкин В. И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. 2003. Т. 11, № 9. С. 511–513.

8. Марцевич С. Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. 2003. Т. 11, № 16. С. 539–541.

9. Моисеев С. В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые подходы к лечению // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 3. С. 55–60.

10. Покровский В. М., Абушкевич В. Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 6. С. 101–103.

11. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич, Е. Г. Потягало, А. Г. Похотыко // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34, № 3. С. 68–77.

12. Скибицкий В. В., Канорский С. Г. Желудочковые аритмии. Краснодар, 2000. 180 с.

13. Чазова И. Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE) // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9, № 1. С. 5–8.

14. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

15. Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine (2nd edition). Philadelphia: Hanley & Belfus, INC, 1998. 596 p.

16. Halperin A. K., Icenogle M. V., Kapsner C. O. et al. A comparison of the effects of nifedipine and verapamil on exercise performance in patients with mild to moderate hypertension // American Journal of Hypertension. 1993. № 6. P. 1025–1032.

17. Pokrovskii V. M. Alternative View on the Mechanism of Cardiac Rhythmogenesis. Heart, Lung Circ. 2003. Vol. 12. Issue 1. P. 18–24.

18. Pokrovskii V. M. Integration of the heart rhythmogenesis levels: heart rhythm generation in the brain. Journal of integrative Neuroscience. 2005. Vol. 1. № 2. P. 161–168.

19. 2003 World Health Organisation (WHO) – International Society of Hypertension (ISH) statement on management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 1983–1992.

O. G. KOMPANIETS

ADAPTIVE REGULATORY CAPACITY OF ORGANISM DURING TREATMENT HYPOTENSIVE DRUGS

Cardiac rhythms and breathing become synchronized during voluntary respiration of a subject with the rate higher than the initial cardiac rate. There is the dependence of characteristics of combined heart and breathing rhythmogenesis on regulatory capacity of organism. Altiazem, corinfar retard, atenolol, lisinopril, hypotiaside reduced systolic and diastolic blood pressure. Only atenolol has negative dynamics of synchronization range, duration of its development after the beginning of the rapid respiration. Corinfar retard, hypotiaside increased and altiazem did not change synchronization of heart and respiratory rhythm.

Key words: adaptive capacity of organism, cardiorespiratory synchronization, altiazem, corinfar retard, atenolol, lisinopril, hypotiaside.