

Е.А. Тихомирова, О.О. Куприянова, Е.Н. Басаргина, А.П. Иванов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы на фоне применения β -адреноблокаторов у детей с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. ПРОВЕДЕНА КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ, ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, А ТАКЖЕ НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ. НА ОСНОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНЫ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ, β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ.

64

Контактная информация:

Тихомирова Евгения Анатольевна,
научный сотрудник отделения
функциональной диагностики
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 117991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-13-76
Статья поступила 05.07.2007 г.,
принята к печати 15.10.2007 г.

Лечение гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) — генетически обусловленного заболевания — до настоящего времени остается в основном симптоматическим [1, 2]. Основными задачами лечебных мероприятий являются профилактика и коррекция основных клинических проявлений заболевания с улучшением качества жизни пациентов, а также положительное влияние на прогноз, предупреждение случаев внезапной смерти и прогрессирование болезни [3]. β -адреноблокаторы применяют для лечения ГКМП более 20 лет, они стали первой и по сей день остаются наиболее эффективной группой лекарственных средств в лечении данного заболевания. Это обусловлено способностью препаратов данной группы уменьшать избыточную активность симпатoadrenalовой системы путем блокирования β -адренорецепторов. В результате уменьшается частота сердечных сокращений, контрактильность миокарда без снижения коронарного кровотока, что приводит к уменьшению потребности гипертрофированного миокарда в кислороде, а удлинение диастолы способствует лучшему наполнению желудочков [4]. Благодаря отрицательному инотропному

Ya.A. Tihomirova, O.O. Kupriyanova, Ya.N. Basargina,
A.P. Ivanov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Dynamics of cardiovascular
system parameters
on a background of application
of β -adrenergic blockers
in children with obstructive
hypertrophic cardiomyopathy**

THE ARTICLE IS DEDICATED TO THE ISSUE OF CURING CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE FORM OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. IT PRESENTS A COMPLEX EVALUATION OF β -ADRENERGIC BLOCKERS INFLUENCE ON THE CLINICAL FINDING, HEART RATE DISORDER AND VEGETATIVE REGULATION OF HEART RATE, AS WELL AS PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE FORM OF THE DISEASE. BASING UPON THE FINDINGS, THE ARTICLE INDICATES CRITERIA TO EVALUATE THE EFFICIENCY OF CURING CHILDREN SUFFERING FROM HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY WITH β -ADRENERGIC BLOCKERS

KEY WORDS: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, CURING, CHILDREN, β -ADRENERGIC BLOCKERS.

действию при физическом и эмоциональном напряжении β -адреноблокаторы предотвращают возникновение или повышение внутрижелудочкового градиента давления у больных с латентной и лабильной обструкцией, улучшая функциональный статус пациентов при условии их курсового применения [5]. Вышеперечисленное позволяет считать β -адреноблокаторы препаратами выбора при лечении больных с ГКМП. Из всего спектра β -адреноблокаторов в педиатрической практике для лечения больных с обструктивной формой ГКМП широко используется пропранолол. Рекомендуемая суточная доза у детей составляет 1 мг/кг в сут.

Целью данного исследования явилась комплексная оценка результатов лечения β -адреноблокатором пропранололом детей с обструктивной формой ГКМП.

В исследование было включено 32 пациента с обструктивной формой ГКМП, средний возраст которых составил 14 ± 1 год. В 11 случаях заболевание носило семейный характер. Диагноз ГКМП был установлен на основании обнаружения асимметричной гипертрофии миокарда левого желудочка без дилатации его полости при отсутствии у пациентов артериальной гипертонии, приобретенных или врожденных пороков сердца, а также других заболеваний, которые могли бы привести к гипертрофии миокарда левого желудочка. Всем больным был назначен β -адреноблокатор пропранолол в индивидуально подобранных дозах. Начальная доза пропранолола составляла 0,5 мг/кг в сут, максимальная суточная доза не превышала 1 мг/кг. Суточная доза была разделена на три приема. Подбор дозы проводился путем длительного титрования под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений. Параметры variability ритма сердца у больных с ГКМП сопоставлялись с одноименными параметрами 20 практически здоровых детей 13–15 лет, проходивших плановое диспансерное обследование и составивших референтную группу. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось здоровым детям с согласия родителей.

Для диагностики и оценки результатов лечения применялись неинвазивные методы обследования: эхокардиография, суточное мониторирование АД, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ с анализом нарушений ритма сердца и оценкой variability сердечного ритма.

Морфофункциональное состояние сердца оценивалось по данным метода эхокардиографии в В- и М-режимах. Одновременно проводили доплерэхокардиографическое исследование для определения внутрисердечного кровотока на аппарате SIM-5000 (Биомедика, Италия) и «Алока-680» (Япония). Состояние диастолической функции сердца определяли по следующим параметрам: максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (M_1), максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (M_2), отношению скоростей M_1/M_2 , времени изоволюмического расслабления левого желудочка, скорости аускультационного расслабления левого желудочка.

Регистрацию ЭКГ проводили в 12 общепринятых отведениях. Запись осуществлялась на 6-канальном электрокардиографе «Megacart» фирмы Siemens, Швеция.

Длительная регистрация ЭКГ по методу Holter осуществлялась с помощью двухканального портативного касетного регистратора в модифицированных грудных отведениях V_1 и V_5 с последующей обработкой записи на системе Medilog Optima фирмы Oxford Medical (Великобритания). Для оценки variability сердечного ритма использовались стандартные показатели временного и спектрального анализа.

Суточное мониторирование АД было проведено с помощью приборов BPLab и Schiller. Измерение АД в дневные часы проводилось с 15-ти минутным интервалом, в ночные — с 30-ти минутным.

На момент обращения в стационар 17 (53%) пациентов предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и сердцебиение, возникающее при физической нагрузке, и 2 (6%) пациента — на одышку и боли за грудиной, также на фоне физической активности.

По данным ЭхоКГ у всех больных имела место асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, т.е. соотношение толщины межжелудочковой перегородки к задней стенке левого желудочка составляло 1,3 и более. Гипертрофия миокарда левого желудочка сопровождалась уменьшением его полости (толщина межжелудочковой перегородки $2,03 \pm 0,7$ см; конечный диастолический размер $3,4 \pm 0,5$ см). Нами также было выявлено достоверное изменение таких показателей, как ударный объем и минутный объем, что указывало на относительно низкий сердечный выброс у детей с обструктивной формой ГКМП.

У детей с ГКМП были выявлены существенные нарушения диастолической функции миокарда (табл. 1). Об этом свидетельствовало достоверное замедление максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (M_1) при менее выраженном снижении скорости кровотока в систолу предсердий (M_2) и уменьшение отношения скоростей (M_1/M_2) по сравнению с контролем. На нарушение расслабления левого желудочка в диастоле указывало также удлинение времени изоволюмического расслабления и замедление скорости аускультационного расслабления левого желудочка.

Суточное мониторирование АД, проведенное до назначения терапии, выявило склонность к гипотонии у детей с обструктивной формой ГКМП. Так, средние цифры артериального давления у больных значительно отличались от одноименных показателей у здоровых детей (данные M.S. Soergel et al., 1997) только в период бодрствования (табл. 2).

Нарушения ритма сердца, приводящие, по данным литературы, к усугублению нарушения гемодинамики, были зарегистрированы у 60% больных: преобладала желудочковая аритмия 3-й градации по B. Lown и M. Wolf (1971) в модификации W.J. Mc Kenna et al. (1981). Кроме того, отмечались короткие пароксизмы желудочковой тахикардии (у 2-х больных) и суправентрикулярной тахикардии (у 2-х больных) [7, 8]. По результатам суточного мониторирования ЭКГ все средние показатели ЧСС (среднесуточная, средненочная и среднедневная) были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых детей и составляли 87 % от нормы.

Данные, полученные при изучении вегетативной регуляции сердца у больных с обструктивной формой ГКМП

Таблица 1. Средние величины показателей диастолической функции миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Показатели	Дети с обструктивной формой ГКМП (n = 32)	Здоровые дети (n = 20)	p
M ₁ (мм/сек)	0,61 ± 0,03	0,84 ± 0,04	< 0,001
M ₂ (мм/сек)	0,58 ± 0,036	0,51 ± 0,04	> 0,23
M ₁ /M ₂	1,06 ± 0,08	1,65 ± 0,14	< 0,05
Тивр (мсек)	0,069 ± 0,002	0,02 ± 0,001	< 0,001
Vавр (мм/сек)	46,71 ± 2,8	99,3 ± 7,8	< 0,001

Примечание:

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; Тивр — время изоволюмического расслабления левого желудочка; Vавр — скорость аускультационного расслабления левого желудочка; M₁ — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; M₂ — максимальная скорость кровотока во время систолы левого предсердия.

Таблица 2. Суточный профиль артериального давления у детей с гипертрофической кардиомиопатией по результатам суточного мониторинга артериального давления

Показатели	Больные с ГКМП Me (25–75%)	Здоровые дети Me (25–75%)	p
САД день	112 (101–122)	118 (116–121)	< 0,05
ДАД день	65 (60–69)	73 (72–75)	< 0,05
САД ночь	99 (90–108)	102 (100–104)	> 0,05
ДАД ночь	54 (52–55)	55 (55–56)	> 0,05

Примечание:

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

до назначения терапии, указывали на относительную симпатикотонию и увеличение показателя симпато-вагального баланса. В наибольшей мере эти изменения были выражены в дневные часы.

Применение β-адреноблокаторов сопровождалось значимым улучшением самочувствия у 95% больных, то есть в подавляющем большинстве случаев. Жалобы сохранялись только у 1-го пациента с максимальным значениям толщины межжелудочковой перегородки и резко выраженным нарушением диастолической функции. На фоне лечения отмечалась положительная динамика морфометрических и функциональных параметров

сердца в виде достоверного увеличения ударного и конечного диастолического объема, что говорило об улучшении наполнения левого желудочка. В то же время нами не зарегистрирована регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка, так же, как и непосредственное изменение показателей диастолической функции (табл. 3), что совпадает с мнением ряда авторов [1, 6].

Применение β-адреноблокаторов сопровождалось достоверным снижением выраженности клинически значимых нарушений ритма сердца и проявлялось преимущественно снижением градации желудочковых на-

Таблица 3. Динамика изменений эхокардиографических показателей больных с ГКМП на фоне терапии β-адреноблокаторами

Показатель (среднее значение)	Больные с ГКМП до лечения	Больные с ГКМП на фоне лечения	p
УО	45,20 ± 1,2	51,66 ± 1,3	0,03
КДО	59,6 ± 2,2	67,35 ± 3,2	0,03
Тмжп	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,6	> 0,05
Тм	1,02 ± 0,05	1,0 ± 0,03	> 0,05
Тивр	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03	> 0,05
Vавр	50,3 ± 2,8	49,7 ± 7,8	> 0,05

Примечание:

УО — ударный объем; КДО — конечное диастолическое давление; Тмжп — толщина межжелудочковой перегородки; ТМ — толщина свободной стенки микарда левого желудочка; Тивр — время изоволюмического расслабления левого желудочка; Vавр — скорость аускультационного расслабления левого желудочка.

рушений ритма. Лечение пропранололом оказалось эффективным у 73% больных, в том числе и у пациентов с пароксизмами желудочковой тахикардии в анамнезе. Доля больных, имеющих желудочковые нарушения ритма 3–5 градации, уменьшилась на фоне лечения в 2,3 раза.

Применение β -адреноблокаторов привело к положительной динамике в отношении параметров variability ритма сердца. Увеличились значения временных показателей, характеризующих парасимпатическое звено регуляции, данные спектрального анализа свидетельствовали о достоверном увеличении высокочастотных модуляций и о нормализации симпато-вагального баланса (табл. 4). Как видно из таблицы 4, в наибольшей степени (в 2 раза) увеличились параметры, характеризующие вагусную регуляцию в часы бодрствования. Также отмечалось урежение средней ЧСС (суточной, ночной и дневной), которая составила 76% от должной.

Суточное мониторирование АД выявило у обследованных больных понижение значений только диастолического артериального давления в дневные часы. Полученные средние значения цифр артериального давления у больных с ГКМП на фоне терапии β -адреноблокаторами

не выходили за границы 10 перцентиля (по данным M.S. Soergel et al., 1997), см. табл. 5.

Необходимо отметить, что двое пациентов, несмотря на проводимую терапию, умерли внезапно: один в возрасте 16-ти лет на фоне выраженного психо-эмоционального стресса, второй — в возрасте 14-ти лет на фоне прогрессирующего течения заболевания. Ретроспективный анализ показал, что именно у этих пациентов на фоне проводимой терапии отмечалось прогрессивное снижение параметров временного и спектрального анализа variability ритма сердца, причем, прежде всего, страдали показатели, характеризующие вагусную регуляцию в дневные часы. Следует отметить, что в настоящее время считается вполне установленной прогностическая значимость снижения variability ритма сердца у постинфарктных больных и больных с сахарным диабетом, а также у больных с дилатационной кардиомиопатией и сердечной недостаточностью [9, 10]. В каждом из этих состояний снижение variability ритма является прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим риск внезапной смерти, а «симпатикотонический тип реагирования», по данным литературы, используется организмом как начальная мера компенсации в аварийной фазе нарушения функ-

Таблица 4. Динамика показателей variability ритма сердца у детей с ГКМП, получающих β -адреноблокаторами

Показатель (среднее значение)	Больные с ГКМП до лечения	Больные с ГКМП на фоне лечения	p
ЧСС сут.	77 ± 7,3*	65 ± 7,6*	0,00004
SDNNi сут.	73,19 ± 12,7	87,12 ± 13,4	0,00005
rMSSD сут.	52,67 ± 15,5	70,18 ± 20,2	0,0001
pNN50 сут.	18,45 ± 4,5*	29,86 ± 8,1	0,0003
VLF сут.	3665,9 ± 458,2	5862,7 ± 603,4*	0,008
LF сут.	1375,3 ± 405	1704,1 ± 430	0,02
HF сут.	856,05 ± 276*	1278,65 ± 354	0,007
LF/HF сут.	2,23 ± 0,3	1,46 ± 0,1	0,02
ЧСС ночь	65 ± 9,07*	58 ± 7,5*	0,0005
pNN50 ночь	35,44 ± 8,3	45,66 ± 8,7	0,002
ЧСС день	85 ± 7,7*	72 ± 8,3*	0,00005
SDNNi день	63,03 ± 9,3	81,64 ± 9,7*	0,003
rMSSD день	37,6 ± 5,7	58,05 ± 6,0	0,004
pNN50 день	10,84 ± 3,7*	21,98 ± 5,9	0,001
VLFдень	2713,2 ± 581	5240,9 ± 723*	0,02
HF день	512,3 ± 116*	1008,3 ± 196	0,04
LF/HF день	2,9 ± 0,4*	2,08 ± 0,15	0,04

Примечание:

* — достоверность различий по сравнению с группой здоровых детей.

p — достоверность различий между группами больных до и после лечения.

SDNNi — среднее значение стандартных отклонений всех RR интервалов за все 5-минутные периоды, мс; rMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов, мс; pNN50 — процент представленности RR интервалов, отличающихся от предыдущих на 50 мс; %; VLF — мощность волн очень низкой частоты, вычисленного в диапазоне 0,0033–0,04 Гц, мс²; LF — мощность волн низкой частоты, вычисленного в диапазоне 0,04–0,15 Гц, мс²; HF — интегральный показатель амплитуды высокочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленного в диапазоне 0,15–0,4 Гц, мс²; LF/HF — коэффициент симпато-вагального баланса, усл. ед.

Таблица 5. Суточный профиль артериального давления у детей с ГКМП, получающих β-адреноблокаторы (Ме, 25–75 перцентиль)

Показатель (среднее значение)	Больные с ГКМП до лечения	Больные с ГКМП на фоне лечения	p
САД день	112 (101–122)	111 (101–120)	> 0,05
ДАД день	65 (60–69)	62 (58–68)	0,04
САД ночь	99 (90–108)	99 (91–111)	> 0,05
ДАД ночь	54 (52–55)	53 (48–55)	> 0,05

Примечание:

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ции органов [11]. Очевидно, что изучение показателей вариабельности ритма сердца у больных с ГКМП также позволило выявить нарушение вегетативной регуляции сердца и оценить степень нарушения равновесия обоих отделов вегетативной нервной системы. Изменение параметров вариабельности являлось важной характеристикой течения и прогноза заболевания, а также отражением функционального состояния больных с ГКМП. Выявленные изменения указывали на повышение активности симпатического звена регуляции и недостаточность вагусной модуляции, что делало еще более обоснованной необходимость терапии β-адреноблокаторами больных с ГКМП.

Таким образом, β-адреноблокаторы оказывают хороший симптоматический эффект в отношении основных клинических проявлений ГКМП, не приводя при этом к развитию клинически значимой гипотензии и брадикардии. Непосредственного воздействия препаратов этой группы на диастолические свойства миокарда нами не

зарегистрировано, однако их применение способствует улучшению наполнения левого желудочка косвенным образом за счет уменьшения частоты сердечных сокращений.

Назначение β-адреноблокаторов положительным образом влияет на показатели вариабельности ритма сердца, характеризующие вагусное звено регуляции.

Критериями оценки эффективности терапии являются: исчезновение клинически значимых желудочковых нарушений ритма сердца, положительная динамика морфометрических и функциональных параметров, а также повышение показателей, характеризующих парасимпатическое звено регуляции, и нормализация симпатовагального баланса.

Одним из критериев стратификации риска внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией является снижение показателей вариабельности сердечного ритма на фоне постоянного приема β-адреноблокаторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. — Киев, 1999. — С. 420.
- Селезнев Д.М., Габрусенко С.А., Парфенова Е.В. и др. Роль мутаций в гене тяжелой цепи сердечного В-миозина в российской популяции больных гипертрофической кардиомиопатией // Кардиология. — 2005. — № 4, — С. 15–20.
- Spirito P., Seidman C.E., Mc Kenna W.J., Maron B.J. The management of hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. — 1997. — V. 336, № 11. — P. 775–785.
- Габрусенко С.А., Аверкина Н.В., Малкина Т.А. и др. Сравнительная оценка различных вариантов длительного медикаментозного лечения больных гипертрофической кардиомиопатией: Материалы 3-й Международной научной конференции «Лечение кардиомиопатий». — Москва, 1995. — С. 48.
- Габрусенко С.А., Аверкина Н.В., Бургалова М.Б. и др. Антиишемический эффект длительного лечения атенололом и изоптином у больных гипертрофической кардиомиопатией. Материалы VII ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева. — Москва, 1995. — С. 101.
- Louie E.K., Edvards L.C. Hypertrophic cardiomyopathy // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1994. — V. 36. — P. 275–308.
- Olivotto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2001. — V. 104. — P. 2517–2524.
- Robinson K., Frenneaux M.P., Stockins B. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. A longitudinal study // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — V. 15. — P. 1279–1285.
- Куприянова О.О. Суточный ритм сердца у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1995.
- Белова Н.Р. Нарушения ритма и проводимости при дилатации сердца у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005.
- Huykuru H.V., Makikallio T., Airaksinen K.E.J. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research Toy? // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — V. 34. — P. 1878–1883.