

КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕНОЛОЛОМ И АМЛОДИПИНОМ

Киселев А. Р.^{1,2}, Гриднев В. И.¹, Караваев А. С.², Посненкова О. М.¹, Шварц В. А.¹, Пономаренко В. И.³, Прохоров М. Д.³, Безручко Б. П.²

Цель. Оценка влияния комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и кровенаполнении дистального сосудистого русла (ДСР).

Материал и методы. В исследование включено 25 больных АГ 1–2 стадии в возрасте 58±8 лет. Регистрация 0,1 Гц-ритмов в вариабельности ритма сердца (ВСР) и кровенаполнении ДСР производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании с 10 – минутной продолжительностью каждого этапа пробы. Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВСР в HF и LF диапазонах. Длительность лечения – 8 недель.

Результаты. У больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией лечение атенололом и амлодипином способствовало некоторому повышению качества функционального взаимодействия 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР. У прочих больных АГ на фоне лечения отмечался стабильный уровень 0,1 Гц-регуляции сердца при умеренном снижении показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов. У всех пациентов отмечалось усиление дыхательных парасимпатических влияний.

Заключение. Комбинированное применение атенолола и амлодипина при лечении больных АГ 1–2 стадии можно признать адекватным с точки зрения коррекции вегетативной дисфункции.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 66–71

Ключевые слова: вегетативная регуляция, синхронизация, 0,1 Гц-ритм, лечение, атенолол, амлодипин.

¹ ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития России; ² ГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского,

факультет нано – и биомедицинских технологий; ³ Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, Саратов, Россия.

Киселев А. Р.* – д.м.н., ведущий научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Гриднев В. И. – д.м.н., руководитель Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Караваев А. С. – кандидат физико-математических наук, доцент, факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Посненкова О. М. – к.м.н., ст. научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Шварц В. А. – к.м.н., мл. научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Пономаренко В. И. – ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук, Прохоров М. Д. – ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук, Безручко Б. П. – профессор, доктор физико-математических наук, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): antonkis@list.ru

АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДСР – дистальное сосудистое русло, ДСР – дистальное сосудистое русло, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ФПГ – фотоплетизмограмма, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рукопись получена 17.07.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Известно, что вегетативная дисфункция играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Существует представление, что 0,1 Гц-колебания в сердечно-сосудистой системе характеризуют свойства механизмов вегетативной регуляции, в частности, существуют две основных гипотезы, объясняющие их природу: центрогенная и барорефлекторная [1–4]. Ритмы с частотой около 0,1 Гц выявляются в различных отделах сердечно-сосудистой системы: ритме сердца, колебаниях уровня кровяного давления в аорте, кровенаполнения сосудов дистального сосудистого русла (ДСР) [1–5]. В наших ранее опубликованных работах было показано, что 0,1 Гц-колебания в ритме сердца и кровенаполнении сосудов ДСР могут быть синхронизованы между собой, являясь, по нашему мнению, маркером функциональной целостности системы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [5]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии.

Комбинация антагонистов кальция и кардиоселективных β-адреноблокаторов рекомендована для

лечения больных с АГ [6]. Существуют данные, что β-адреноблокаторы могут способствовать коррекции системной вегетативной дисфункции, сопровождающейся десинхронизацией 0,1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы [7]. Сведений о влиянии антагонистов кальция на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и ДСР в доступной нам литературе не найдено.

Цель данной работы – изучение влияния комбинированной терапии кардиоселективным β-адреноблокатором (атенолол) и антагонистом кальция (амлодипин) на вегетативную регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы у больных АГ на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в вариабельности сердечного ритма (ВСР) и кровенаполнении сосудов ДСР.

Материал и методы

В исследование было включено 25 некурящих пациентов с АГ 1–2 стадии (22 женщины и 3 мужчин) в возрасте 58±8 лет, находившихся на лечении и обследовании в клинике Саратовского НИИ кардиологии. Все пациенты дали добровольное информ-

мированное согласие на включение их в данное исследование. Протокол исследования одобрен Этической комиссией Саратовского НИИ кардиологии.

Критерии включения: артериальная гипертония 1–2 стадии, возраст 18–65 лет, добровольное согласие пациента на включение в исследование, отсутствие гипотензивной терапии в течение 7 дней.

Критерии исключения: отсутствие согласия пациента, больные с ИБС, мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек, выраженный атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСП, проводимая регулярная терапия β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, иАПФ с удовлетворительным контролем уровня артериального давления (АД).

Всем больным проводились следующие исследования: синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), фотоплетизмограмма (ФПГ) в проходящем свете с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания с частотой 250 Гц при 12-ти разрядном разрешении (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131–03” модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии).

По результатам клинического обследования нарушений систолической функции левого желудочка сердца и зон локальной гипо- и акинезии выявлено не было, уровень креатинина находился в пределах нормальных значений, у ряда больных АГ отмечался несколько повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов. Необходимо отметить относительную однородность группы по возрасту, результатам клинического обследования и таким анамнестическим показателям, как длительность АГ, уровень САД и ДАД.

В качестве лекарственных препаратов для комбинированной терапии были использованы кардиоселективный β-адреноблокатор атенолол (доза – 50 мг/сут) и антагонист кальция амлодипин (доза – 5 мг/сут). Прием производился под контролем уровня АД. Общая продолжительность наблюдения 8 недель.

Регистрация изучаемых сигналов (ЭКГ и ФПГ) и измерение уровня АД производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью: 1) перед началом лечения атенололом и амлодипином, 2) через 8 недель лечения. Для дальнейшего анализа отбирались записи

Таблица 1
Клинико-anamнестическая характеристика больных АГ в группах, выделенных по влиянию комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСП и кровенаполнении ДСР

Параметр	Больные АГ (n=25)	
	«+» эффект (n=12)	«-» эффект (n=13)
Пол	91% женщин	85% женщин
Возраст, лет	57 ±6	58 ±7
Данные анамнеза		
Курение, %	0	0
Длительность АГ, лет	7 (3; 9)	6 (3; 10)
Частота гипертонических кризов, в год	5 (2; 9)	4 (1; 8)
Данные клинического обследования		
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2 (4,5; 5,4)	4,8 (4,2; 4,9)
Холестерин общий, мг/дл	200 (188; 236)	207 (180; 220)
Триглицериды, мг/дл	97 (83; 148)	99 (82; 103)
Креатинин, мг/дл	0,75 (0,70; 0,78)	0,73 (0,71; 0,79)
ФВ, %	61 (56; 68)	63 (59; 68)
Гипертрофия левого желудочка (ЭхоКГ), %	67%	62%

Примечание: количественные данные представлены в виде M±σ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%).

сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа: 1) горизонтальное положение при спонтанном дыхании, 2) вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°). Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. Регистрация сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации сигналов ЭКГ и ФПГ на каждом этапе составляла 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00–10.00).

При выделении периодики в ВСП с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов (выделяемой из ЭКГ) в диапазоне частот 0,05–0,15 Гц. После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу φ₁ периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСП, используя преобразование Гильберта. При обработке сигнала ФПГ также выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСП, при этом вычислялась их фаза φ₂. Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности R-R интервалов и из ФПГ, определяли путем вычисления разности фаз: φ = φ₁ – φ₂, где φ – обобщенная разность

Таблица 2

Динамика уровня САД и ДАД в группах больных АГ, выделенных по влиянию комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении ДСР

Этап исследования	Группа с «+» эффектом лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов		Группа с «-» эффектом лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Горизонтальное положение				
Исходно	140 (120; 150)	80 (80; 90)	130 (120; 145)	90 (80; 90)
8 недель лечения	130 (120; 130)*	80 (80; 85)	120 (115; 125)*	80 (80; 85)*
Вертикальное положение				
Исходно	140 (130; 150)	90 (80; 100)	130 (120; 140)	90 (85; 90)
8 недель лечения	130 (125; 130)*	80 (80; 90)*	125 (120; 130)*	85 (80; 90)

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%; 75%); * – достоверные (p<0,05) отличия от показателя до лечения.

Таблица 3

Значения суммарного процента синхронизации (S, %) и его ортостатической динамики (ΔS, ±%) на этапах исследования в группах больных АГ

Этап исследования	Группы по влиянию лечения атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение		
Исходно	11,9 (7,3; 14,4)	22,2 (14,2; 24,3) #
8 недель лечения	14,1 (12,7; 23,0)	12,8 (7,8; 22,6)
Вертикальное положение		
Исходно	13,1 (11,2; 21,7)	19,7 (16,3; 22,1)
8 недель лечения	21,9 (14,1; 38,6)**	11,3 (8,6; 19,4) **
Ортостатическая динамика		
Исходно	+2,3 (-4,7; +8,5)	-1,7 (-4,5; +16,8)
8 недель лечения	+9,6 (-4,2; +20,8)	-1,5 (-12,4; +8,9) #

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%; 75%); * – достоверные (p<0,05) отличия от показателя в горизонтальном положении; # – достоверные (p<0,05) отличия от показателя до лечения; ** – достоверные (p<0,05) отличия между группами больных АГ.

фаз, или относительная фаза. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором φ колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. имеет место фазовая синхронизация.

По показателю разности фаз подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации и выражали в процентах от длительности всей записи – определяли суммарный процент синхронизации S. С помощью такого показателя характеризовалось относительное время синхронизации между 0,1 Гц-ритмами в ВСР и кровенаполнением ДСР. Вычисление значений S выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008613908 от 15.08.2008).

Для получения частотных оценок ВСР использовали параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Выделялись два диапазона спектра: высокочастотный (HF: 0,15–0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04–0,15 Гц), в которых вычислялась спектральная мощность (в мс²).

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции и клинического статуса все больные АГ были разделены на две группы в зависимости от влияния комбинированной терапии атенололом и амлодипином на динамику качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении ДСР: 1) «положительное» влияние (48% общей группы), 2) «отрицательное» влияние (52% общей группы). Для выполнения указанного разделения общей группы больных АГ использовались условные критерии оценки динамики показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$ и его ортостатическая динамика ΔS). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считалось, когда динамика значений $S_{\text{лежа}}$ и $S_{\text{стоя}}$ была положительная на фоне приема препарата, т.е. выполняется условие $(S_{\text{лежа после лечения}} - S_{\text{лежа до лечения}}) \geq 0$ и $(S_{\text{стоя после лечения}} - S_{\text{стоя до лечения}}) \geq 0$. Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считалось «отрицательным».

Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ в выделенных группах представлена в таблице 1. По полу, возрасту, данным анамнеза, фракции выброса левого желудочка и биохимическим показателям крови выделенные подгруппы сопоставимы.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных данных произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-

Уилка W. Выявлено, что структура анализируемых данных не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейший анализ проводили методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполняли при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Для статистических расчетов использовали программный пакет «Statistica 6.1».

Результаты

На фоне комбинированной терапии атенололом и амлодипином отмечалось достоверное снижение значений САД и ДАД в исследуемых группах больных АГ, относительно исходного уровня (табл. 2). Статистически значимых различий между выделенными группами больных АГ по исходному уровню САД и ДАД и их динамике на фоне лечения не выявлено. Таким образом, лечение атенололом и амлодипином обеспечило удовлетворительный гипотензивный эффект у всех больных АГ, включенных в исследование.

Динамика суммарного процента синхронизации S изучаемых 0,1 Гц-ритмов на фоне лечения атенололом и амлодипином в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием указанного препарата на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР представлена в таблице 3.

Группа больных АГ с «положительным» эффектом комбинированной терапии атенололом и амлодипином на 0,1 Гц – регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) повышением значений показателя синхронизации S в положении стоя на фоне лечения

(табл. 3). Кроме того, отмечалась тенденция ($p > 0,05$) к повышению значений показателя $S_{\text{лежа}}$ и ΔS .

Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием лечения атенололом и амлодипином на синхронизацию изучаемых 0,1 Гц-ритмов характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением значений показателя синхронизации S в положении стоя на фоне приема препарата (табл. 3). Отмечалась тенденция ($p > 0,05$) к снижению значений показателя $S_{\text{лежа}}$ и ΔS .

Группа больных АГ с «отрицательным» эффектом терапии атенололом и амлодипином исходно характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими, относительно группы пациентов с «положительным» эффектом, значениями показателей $S_{\text{лежа}}$. Значения $S_{\text{стоя}}$ и ΔS были сопоставимы в изучаемых группах больных АГ (табл. 3).

Необходимо отметить, что все больные АГ, включенные в исследование, имели достоверно низкие значения суммарного процента синхронизации S , относительно здоровых лиц [5], что подтверждает наличие системной вегетативной дисфункции.

В обеих исследуемых группах больных АГ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) и сопоставимое снижение среднего уровня ЧСС и значений его ортостатической динамики $\Delta\text{ЧСС}$ на фоне приема атенолола и амлодипина (табл. 4). По исходным значениям ЧСС на этапах ортостатической пробы изучаемые группы больных АГ также были сопоставимы.

Мощность LF-диапазона спектра ВСР в положении лежа была достоверно ($p < 0,05$) выше в группе пациентов с «отрицательным» эффектом проводимого лечения как исходно, так и после 8 недель наблюдения (табл. 4). Значения $LF_{\text{стоя}}$ и ΔLF в ходе исследования были сопоставимы в обеих группах. Отметим, что на фоне совместного приема атенолола и амлодипина в группе больных АГ с «положительным» эффектом наблюдалось достоверное повышение

Таблица 4

Значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), мощности низкочастотного (LF, мс^2) и высокочастотного (HF, мс^2) диапазонов спектра ВСР и их ортостатическая динамика (ΔLF и ΔHF , $\pm \text{мс}^2$; $\Delta\text{ЧСС}$, $\pm \text{уд/мин}$) на этапах исследования в исследуемых группах больных АГ

Этап исследования	ЧСС, уд/мин		LF-диапазон, мс^2		HF-диапазон, мс^2	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение						
Исходно	69 (63; 72)	64 (59; 70)	116 (81; 220)	281 (149; 549) [#]	100 (44; 261)	231 (169; 339) [#]
8 недель лечения	60 (54; 66) ⁺	57 (56; 60)	203 (131; 298) ⁺	256 (207; 412) [#]	185 (135; 515) ⁺	407 (252; 533) ^{+#}
Вертикальное положение						
Исходно	81 (74; 89) [*]	79 (71; 83) [*]	126 (72; 201)	178 (110; 282) [*]	79 (32; 143)	142 (109; 233) ^{+#}
8 недель лечения	66 (58; 72) ⁺	63 (60; 69) ⁺	148 (115; 212)	161 (128; 285) [*]	99 (72; 220) [*]	173 (94; 202) [*]
Ортостатическая динамика						
Исходно	+12 (+6; +15)	+12 (+10; +19)	-12 (-92; +50)	-57 (-172; -2)	-12 (-148; +31)	-55 (-230; -27)
8 недель лечения	+3 (+1; +10) ⁺	+6 (+3; +12) ⁺	-47 (-163; +39)	-90 (-149; -40)	-40 (-254; +1)	-242 (-420; -79) ^{+#}

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от показателя в горизонтальном положении; ⁺ – достоверные ($p < 0,05$) отличия от показателя до лечения; [#] – достоверные ($p < 0,05$) отличия между группами больных АГ.

ние мощности LF-диапазона спектра ВСР в горизонтальном положении, тогда как в вертикальном положении тела пациентов данный показатель оставался на исходном уровне.

Мощность HF-диапазона спектра ВСР в положении лежа также была достоверно ($p < 0,05$) выше в группе пациентов с «отрицательным» эффектом лечения на всех этапах исследования, а значения $HF_{стоя}$ были достоверно ($p < 0,05$) выше в данной группе исходно (табл. 4). В обеих группах на фоне лечения достоверно ($p < 0,05$) повышалась мощность HF-диапазона в положении лежа. Кроме того, в группе больных АГ с «отрицательным» эффектом проводимой комбинированной терапии достоверно снижался показатель ΔHF (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что комбинированная терапия атенололом и амлодипином (β -адреноблокатор + антагонист кальция) у ~50% больных АГ с достаточным гипотензивным эффектом также способствует повышению времени синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнения ДСР, обеспечивая восстановление функциональной целостности вегетативной регуляции отделами сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и кровенаполнения ДСР у большинства больных АГ 1–2 стадии остается неудовлетворительным в течение всего наблюдения (суммарный процент синхронизации 0,1 Гц-ритмов ниже 25%).

Пациенты, у которых лечение атенололом и амлодипином сопровождалось повышением качества синхронизации 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и ДСР, характеризовались исходно более выраженной вегетативной дисфункцией, что подтверждалось более низкими значениями показателя $S_{леж}$ и мощности низко- и высокочастотных (LF и HF) диапазонов спектра ВСР. При этом на фоне комбинированного лечения атенололом и амлодипином у данной группы больных АГ отмечались признаки повышения функциональной активности 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции, что проявлялось повышением мощности 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР (LF-диапазон) и значений суммарного процента синхронизации S . Можно предположить, что использование указанной схемы комбинированной терапии в течение более длительного времени будет способствовать дальнейшему снижению выраженности вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у данной категории больных АГ.

Важно отметить, что у больных АГ с «отрицательным» влиянием атенолола и амлодипина на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний в ВСР и кровенаполнении ДСР на фоне лечения, несмотря на некоторое снижение показателя синхронизации S , сохраняется на ста-

бильном уровне 0,1 Гц-регуляция функции сердца (оценивается по мощности LF-диапазона спектра ВСР). Возможно, данное явление обусловлено вазодилатирующим эффектом амлодипина. Кроме того, комбинированное лечение атенололом и амлодипином в обеих группах больных АГ сопровождается увеличением выраженности дыхательных парасимпатических влияний (HF-диапазон спектра ВСР) на структуру ВСР, преимущественно за счет β -адреноблокирующего влияния атенолола, и снижению среднего уровня ЧСС, что является благоприятным эффектом при лечении АГ.

В исследовании P. Pavithran et al. [8] было выявлено, что комбинированная терапия атенололом и амлодипином способствует повышению общей изменчивости ЧСС и мощности HF-диапазона спектра ВСР у больных с ранее нелеченной АГ. При этом внимание акцентируется на диссоциации типа изменений в ВСР со снижением уровня АД на фоне лечения. Данное наблюдение в целом согласуется с нашими результатами, однако нами также были выявлены индивидуальные особенности динамики мощности LF-диапазона спектра ВСР и синхронизации 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе в зависимости от исходных особенностей системной вегетативной дисфункции.

Отметим, что P. Pavithran et al. [8] не выявили значимых изменений в ВСР на фоне монотерапии указанными препаратами. Известно, что монотерапия атенололом у большинства больных АГ способствует коррекции дисфункции вегетативной регуляции ритма сердца, оцениваемой на основе спектрального анализа ВСР и системного АД, очевидно за счет снижения симпатического тонуса и повышения эффективности парасимпатических влияний [9, 10]. Однако имеются данные о снижении ВСР у больных АГ под действием атенолола [11]. В ранее проведенном нами исследовании были показаны индивидуальные особенности влияния монотерапии атенололом на состояние вегетативной регуляции кровообращения у больных АГ [12]. При этом особенности динамики спектральных показателей ВСР в значительной мере были ассоциированы с особенностями системной вегетативной дисфункции, косвенно оцениваемой по качеству синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения ДСР.

Заключение

Таким образом, комбинированное применение атенолола и амлодипина при лечении больных АГ 1–2 стадии можно признать адекватным с точки зрения текущей коррекции вегетативной дисфункции. Данное заключение основано на том, что при достижении гипотензивного эффекта указанная комбинация лекарственных препаратов обеспечивает у больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией

некоторое повышение качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР, тогда как у остальных больных АГ 0,1 Гц-регуляция сердца сохраняется на стабильном уровне при умеренном снижении ее синхронизации с 0,1 Гц-ритмом в ДСР за счет, вероятно, вазодилатирующего эффекта амлодипина.

Ограничением исследования является относительно небольшая его продолжительность (8 недель). Исследование пролонгированных эффектов комбинированной терапии атенололом и амлодипином на состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ требует дальнейшего изучения.

Литература

- Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 12–21.
- Morris K. F., Nuding S. C., Segers L. S. et al. Respiratory and Mayer wave-related discharge patterns of raphe and pontine neurons change with vagotomy. *J Appl Physiol* 2010; 109 (1): 189–202.
- Finucane C., Boyle G., Fan C. W. et al. Mayer wave activity in vasodepressor carotid sinus hypersensitivity. *Europace* 2010; 12 (2): 247–53.
- Kember G., Armour J. A., Zamir M. Neural control of heart rate: the role of neuronal networking. *J Theor Biol* 2011; 277 (1): 41–47.
- Kiselev A. R., Bespyatov A. B., Posnenkova O. M. et al. Internal Synchronization of the Main 0.1-Hz Rhythms in the Autonomic Control of the Cardiovascular System. *Human Physiology* 2007; 33 (2): 188–93.
- VNOK guidelines. Arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6), Suppl. 2 (Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2008 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 2).
- Kiselev A. R., Gridnev V. I., Posnenkova O. M. et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. *Ter Arkh* 2007; 79 (4): 23–31. Russian (А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, О.М. Посненкова и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив* 2007; 79 (4): 23–31).
- Pavithran P., Prakash E. S., Dutta T. K. et al. Effect of antihypertensive drug therapy on short-term heart rate variability in newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37 (2): e107–13.
- Rabbia F., Silke B., Carra R. et al. Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity during Fosinopril, Irbesartan and Atenolol Therapy in Hypertension. *Clin Drug Investig* 2004; 24 (11): 651–659.
- Chiladakis J. A., Georgiopolou E., Alexopoulos D. Autonomic effects of nebivolol versus atenolol in healthy subjects. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18 (6): 469–473.
- Chern C. M., Hsu H. Y., Hu H. H. et al. Effects of atenolol and losartan on baroreflex sensitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (2): 169–174.
- Kiselev A. R., Gridnev V. I., Karavaev A. S. et al. Comparison of fosinopril and atenolol effect on heart 0.1 Hz-rhythms synchronization and blood microcirculation in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6 (6): 803–811 (А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев и др. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 6 (6): 803–811).

Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension

Kiselev A. R.¹, Gridnev V. I.¹, Karavaev A. S.², Posnenkova O. M.¹, Shvartz V. A.¹, Ponomarenko V. I.³, Prokhorov M. D.³, Bezruchko B. P.²

Aim. To assess the effects of the combination therapy with atenolol and amlodipine on the synchronisation of 0,1-Hz rhythms of heart rate variability (HRV) and distal vessel filling (DVF).

Material and methods. The study included 25 patients with Stage 1–2 arterial hypertension (AH), aged 58±8 years. The registration of 0,1-Hz oscillations in HRV and DVF was performed during the passive tilt test with spontaneous breathing; each test stage lasted for 10 minutes. Synchronisation was assessed by the phase difference between 0.1 Hz-rhythms in HRV and DVF. Frequency values of the HRV spectrum in LF and HF-ranges were also assessed. The duration of combination therapy was 8 weeks.

Results. In patients with AH and a markedly manifested autonomic dysfunction, the therapy with atenolol and amlodipine was associated with some improvement in the functional interaction between HRV and DVF 0,1-Hz rhythms. In the rest of AH patients, the treatment was linked to stable levels of cardiac 0,1-Hz regulation and

slightly decreased synchronisation levels. All participants demonstrated an increase in the influence of respiratory parasympathetic effects.

Conclusion. The combination therapy with atenolol and amlodipine effectively corrected autonomic cardiovascular dysfunction in patients with Stage 1–2 AH.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 66-71

Key words: autonomic regulation, synchronisation, 0,1-Hz rhythm, therapy, atenolol, amlodipine.

¹Saratov Research Institute of Cardiology; ²N.G. Chernyshevskiy Saratov State University, Faculty of Nano- and Biomedical Technology; ³Saratov Branch, Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia.