

Вариабельность ритма сердца в оценке сравнительной эффективности диротона и прилазида при артериальной гипертонии

Д.Ю. Гулиева, Л.М. Батырбекова, Ф.В. Гешева, А.Х. Сарбашева, Ф.А. Шогенова, Х.А. Курданов

Международный центр астрономических и медико-экологических исследований при Президиуме Российской академии наук. Нальчик, Россия

Heart rate variability in comparative assessment of diroton and prilazid efficacy in arterial hypertension

D.Yu. Gulieva, L.M. Batyrbekova, F.V. Gesheva, A.Kh. Sarbasheva, F.A. Shogenova, Kh.A. Kurdanov

International Center for Astronomy and Medical Ecology Research, Presidium of the Russian Academy of Science. Nalchik, Russia

Цель. Изучить влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) третьего поколения на вегетативную регуляцию у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. Обследованы 37 больных АГ II-III степеней. 21 пациент в качестве антигипертензивной терапии получал иАПФ Диротон в дозе 10-20 мг; 16 пациентов – Прилазид в дозе 5-10 мг. Вариабельность ритма сердца (ВРС) оценивалась перед приемом препаратов и в динамике через каждые 7 дней.

Результаты. До начала лечения в обеих группах исследовалась ВРС. По полученным результатам были выделены подгруппы больных с исходным преобладанием симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) и с сохраненным вегетативным балансом по количественной оценке показателей амплитуда моды и индекса напряженности. До лечения Диротоном больные с преобладанием симпатического тонуса составили 61%, с сохраненным вегетативным балансом – 37%, с преобладанием парасимпатического тонуса – 2%, после лечения – 28%, 28%, 44% соответственно. На фоне приема Прилазида больные с преобладанием симпатического тонуса составили 50%, с сохраненным вегетативным балансом – 50%, с преобладанием парасимпатического тонуса – 0%, после лечения – 0%, 66%, 34% соответственно. На фоне терапии зафиксировано снижение значений показателей вариационной пульсографии.

Заключение. Влияние иАПФ на ВРС, проявляется ослаблением активности симпатического и усилением влияний парасимпатического отделов ВНС. Диротон и в большей степени Прилазид позитивно влияют на вегетативный баланс у больных АГ.

Ключевые слова: Вегетативная нервная система, вариабельность ритма сердца, артериальная гипертония, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To study III generation ACE inhibitors' influence on autonomic regulation in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In 37 patients with Stage II-III AH, an ACE inhibitor Diroton (10-20 mg/d; n=21), or Prilazid (5-10 mg/d; n=16) were administered. Heart rate variability (HRV) was assessed at baseline and then each 7 days during the treatment period.

Results. According to baseline HRV assessment (quantitative analysis of mode amplitude and tension index), subgroups with sympathetic or parasympathic hypertonus, or normal autonomic balance, were identified. Before Diroton therapy, there were 61% patients with sympathetic hypertonus, 37% - with normal autonomic balance, and 2% - with parasympathic hypertonus. After treatment, the corresponding figures were 28%, 28%, and 44%. In Prilazid group, these parameters at baseline were 50%, 50%, and 0%; after treatment – 0%, 66%, and 34%, respectively. During the treatment, a decrease in variable pulsography parameters was registered.

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (866) 244 23 90

e-mail: gulieva_d@mail.ru

Conclusion. ACE inhibitors' influence on HRR manifested in decreased sympathetic hypertonus and increased parasympathic tonus. Diron, and especially Prilazid, positively influenced the autonomic balance in AH patients.

Key words: Autonomous nervous system, heart rate variability, arterial hypertension, ACE inhibitors.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) — показатель наиболее часто используемый для оценки состояния регуляторных систем организма, в частности функционального состояния различных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [2,4]. Другими направлениями анализа ВРС в клинической практике служат определение оптимальных доз фармакологических препаратов с учетом фона вегетативной регуляции организма и контроль за проводимой терапией [5].

Изменения ВРС сопровождают различные кардиологические и некардиологические заболевания [10]. В развитии артериальной гипертензии (АГ) ведущую патогенетическую роль играет ВНС. Изучение ВРС при АГ позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов ВНС через их влияние на функцию синусового узла. Показана взаимосвязь динамики параметров ВРС и выраженности антигипертензивного эффекта при лечении АГ [6]. Существует определенная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и показателями ВРС. Снижение АД в результате лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами (ББ), как правило, сопровождается изменениями показателей ВРС и, соответственно, ослаблением симпатической активности [1].

В ряде работ отмечено повышение влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм и снижение ВРС у больных АГ [3,8,9]. Следовательно, анализ показателей ВРС может быть использован для оценки эффективности антигипертензивной терапии.

Известны исследования, посвященные эффекту антигипертензивных препаратов — иАПФ длительного действия, на ВНС [7,11-13]. В связи с тем, что в доступной литературе отсутствуют работы по анализу ВРС при лечении больных современными иАПФ — Диротон и Прилазидом, было проведено собственное исследование.

Материалы и методы

В исследование включены 37 больных АГ, 18 мужчин и 19 женщин, средний возраст $63,5 \pm 10$ лет. Критериями включения больных в исследование являлись:

АГ II-III степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, синусовый ритм. Критериями исключения были: острая левожелудочковая недостаточность, острый и подострый периоды инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, психические расстройства, обструктивные болезни легких, сопутствующие заболевания в тяжелой форме, онкологические заболевания, беременность, известная чувствительность к препарату.

Больные в начале исследования были разделены на 2 группы. Первую группу составил 21 пациент; они в качестве антигипертензивной терапии получали иАПФ третьего поколения лизиноприл (Диротон, фирма «Гедеон-Рихтер А.О.», Венгерская Республика) в дозе 10-20 мг в сутки. Стартовая доза — 10 мг, далее по величине АД проводилось титрование дозы препарата. Во вторую группу были включены 16 пациентов, которые в качестве антигипертензивной терапии получали другой иАПФ третьего поколения цилазаприл (Прилазид, фирма «ICN Галеника», Югославия) в дозе 2,5-10 мг в сутки. Стартовая доза — 2,5 мг, после чего доза титровалась в динамике. В связи с неэффективностью антигипертензивной терапии и с возможным развитием осложнений в начале 3 недели лечения 4 больным из I группы и 3 больным из II к терапии иАПФ был добавлен Гипотиазид (фирма «Chinon», Венгерская Республика) в дозе 12,5 мг утром натощак через день. Длительность лечения составила 4 недели.

В первый день, до приема препарата, всем больным исследовалась ВРС. Повторно ВРС оценивалась через каждые 7 дней в течение 1 месяца. ВРС регистрировалась при помощи ритмокардиографа «Ритм-1» и анализировалась по специальной компьютерной программе «Ритм-1». При исследовании ВРС изучались показатели вариационной пульсографии: мода (М); амплитуда моды (АМо); индекс напряженности (ИН); индекс вегетативной регуляции (ИВР); вегетативный показатель ритма (ВПР); напряженность сердечного ритма (НСР); показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР); математическое ожидание динамического ряда (Х); коэффициент вариации (CV); коэффициент асимметрии (As); показатель эксцесс (Ex); составляющие спектрального анализа (So, Sm, Sb, Sf).

На этапе включения всем больным контролировалось АД, проводились лабораторные исследования крови, в т.ч., биохимические, и мочи, электрокардиография (ЭКГ).

При статистической обработке результатов использовались пакеты прикладных программ Statistica ver 6,0. Применялись методы вариационной статистики, вычисление средних величин и их стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий между средними величинами оценивалась с помощью парного t-критерия Стьюдента, а также критерия χ^2 . Различия при уровне $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

У всех больных на этапе исследования был достигнут антигипертензивный эффект. Согласно офисным измерениям у больных

Таблица 1

Динамика АД (мм рт.ст.) на фоне приема Диротона и Прилазида у больных АГ

препарат	характеристика АД	Показатели АД					
		до лечения	1 день приема препарата	7 день приема препарата	14 день приема препарата	21 день приема препарата	28 день приема препарата
Диротон	САД	178±16	172±18	150±9	143±12	138±9*	136±9
	ДАД	98±6	96±8	88±7	84±10	80±6**	80±5**
Прилазид	САД	175±17	166±10	150±5	142,5±5	132,5±5**	130±5**
	ДАД	92,5±5	90,2±5	85±4	82,5±9	81,5±2*	80±3*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Таблица 2

Анализ соотношения активности симпатического или парасимпатического отделов ВНС по количественной оценке показателей вариационной пульсографии (по Ильину, 2001г.)

показатели состояния	АМо (%)	ИН (усл.ед.)
преобладание активности СО ВНС	>50	>200
сохранение вегетативного баланса	от 30 до 50	от 50 до 200
преобладание активности ПО ВНС	<30	<50

на фоне терапии Диротоном было достигнуто достоверное снижение систолического АД (САД) с 178 ± 16 мм рт.ст. до 136 ± 9 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) с 98 ± 6 мм рт.ст. до 80 ± 5 мм рт.ст. ($p<0,01$); снижение САД – с 175 ± 17 мм рт.ст. до 130 ± 10 мм рт.ст. и ДАД – с $92,5\pm5$ мм рт.ст. до 80 ± 3 мм рт.ст. ($p<0,001$) при приеме Прилазида к концу четвертой недели после начала приема препаратов. Динамика АД представлена в таблице 1.

Степень снижения АД в обеих группах была примерно одинаковой. Случаев непереносимости препаратов во время наблюдения не зафиксировано.

До начала лечения в обеих группах было проведено исследование ВРС. По полученным результатам выделены подгруппы больных с исходным преобладанием симпатического (СО) или парасимпатического (ПО) отделов ВНС, или с сохраненным вегетативным балансом. Выделение подгрупп с различной степенью преобладания тонуса СО, или ПО ВНС, или с сохраненным вегетативным балансом

осуществлялось по количественной оценке показателей АМо и ИН (таблица 2).

Исходные данные сравнивались с результатами исследования ВРС в конце лечения (таблица 3).

В процессе лечения Диротоном и Прилазидом происходит ослабление активности СО и усиление влияния ПО.

Судить о вегетативном балансе с точки зрения активности автономного контура регуляции позволяет ВПР. Чем выше его активность, тем меньше количественная характеристика ВПР и вегетативный баланс смещен в сторону преобладания ПО. Динамика показателя ВПР в ходе лечения Прилазидом и Диротоном больных АГ отражена в таблице 4.

На фоне приема Прилазида и Диротона по показателю ВПР происходит смещение вегетативного баланса в сторону преобладания ПО.

ПАПР отражает соответствие между активностью СО ВНС и ведущим уровнем функционирования синусового узла. В динамике в обеих группах наблюдается достоверное

Таблица 3

Динамика соотношения активности отделов ВНС при лечении больных АГ Диротоном и Прилазидом

категории больных		Диротон	Прилазид
До лечения	больные с преобладанием активности СО	61 %	50%
	больные с сохраненным вегетативным балансом	37%	50%
	больные с преобладанием активности ПО	2%	0
После лечения	больные с преобладанием активности СО	28%	0
	больные с сохраненным вегетативным балансом	28%	66%
	больные с преобладанием активности ПО	44%	34%

Таблица 4

Динамика ВПР (усл. ед.) в ходе лечения Диротоном и Прилазидом больных АГ

№ исследования	ВПР	
	Диротон	Прилазид
1 исследование	7,06±1,5	6,22±2,25
2 исследование	4,85±1,6*	6,11±2,25
3 исследование	4,64±1,3	4,02±0,1*
4 исследование	5,24±1,5	3,6±0,28*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 5

Динамика ПАПР (усл. ед.) в ходе лечения Диротоном и Прилазидом больных АГ

№ исследования	ПАПР	
	Диротон	Прилазид
1 исследование	64,82±18,52	66,63±18,52
2 исследование	58,22±17,22	73,81±15,61
3 исследование	51,42±10,76*	51,68±10,76
4 исследование	54,81±7,27	50,69±6,52*

Примечание: * – $p < 0,05$.

снижение ($p < 0,05$) ПАПР, что указывает на ослабление влияния симпатического отдела ВНС на синусовый узел. Динамика числовых характеристик ПАПР приведена в таблице 5.

В динамике исследовалась корреляционная зависимость между параметрами ВРС и уровнями САД и ДАД. На фоне приема Прилазида была обнаружена тесная положительная корреляционная связь между показателем спектрального анализа So и величинами САД и ДАД ($r=0,99$; $r=0,98$) (рисунок 1). При лечении Диротоном есть положительная корреляционная связь между So и САД ($r=0,6$); между So и ДАД корреляционная связь не выявлена.

So соответствует значению дисперсии для тех интервалов R-R, которые не связаны с определенной частотой повторения, а представляют собой постоянную составляющую процесса, обусловленную влиянием высшего уровня. Таким образом, So показывает степень влияния центральной нервной системы на синусовый узел.

Обнаружена тесная корреляционная связь между ВПР и величиной ДАД на фоне приема Прилазида ($r=0,92$) (рисунок 2) и Диротона ($r=0,94$) (рисунок 3), что свидетельствует о взаимосвязи антигипертензивного эффекта Диротона и Прилазида и вегетативного баланса.

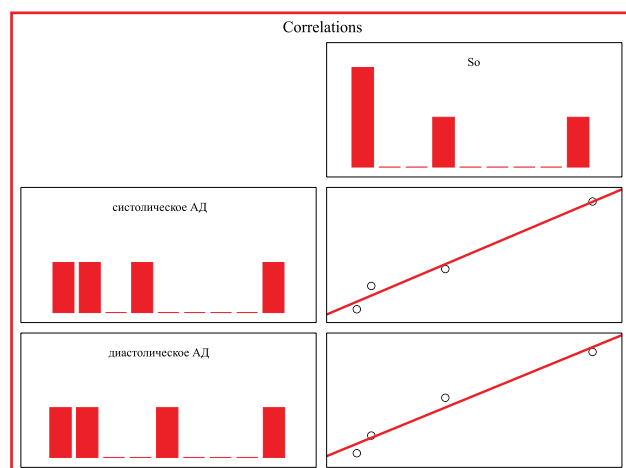


Рис. 1 Взаимосвязь показателя спектрального анализа So с САД и ДАД в динамике на фоне приема Прилазида ($r=0,99$; $0,98$; $p < 0,05$).

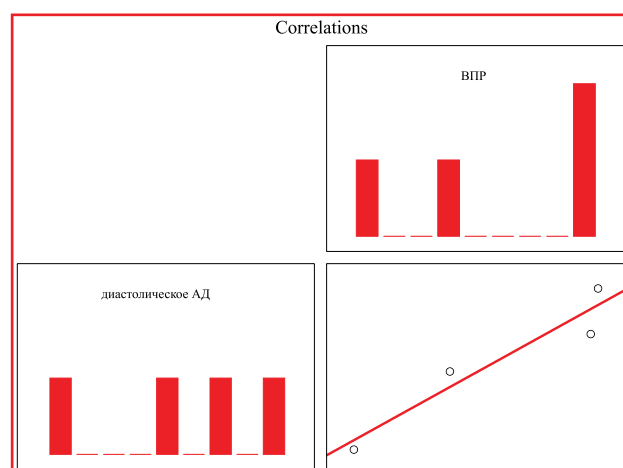


Рис. 2 Взаимосвязь показателя вариационной пульсографии ВПР и ДАД в динамике на фоне приема Прилазида ($r=0,92$, $p < 0,05$).

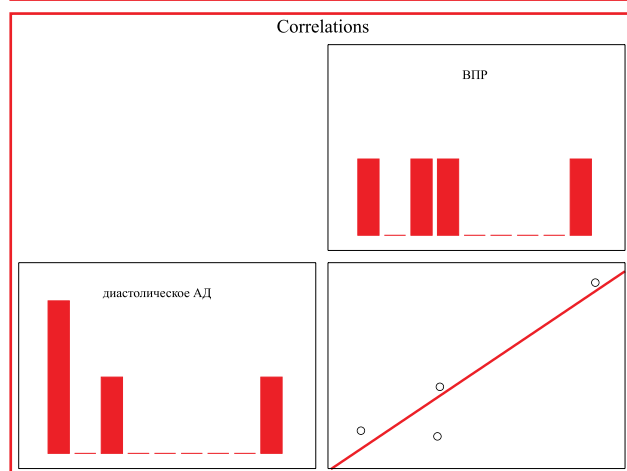


Рис. 3 Взаимосвязь показателя вариационной пульсографии ВПР и ДАД в динамике на фоне приема Диротона ($r=0,94$, $p<0,05$).

Выводы

1. Антигипертензивный эффект был достигнут у всех больных на фоне терапии Диротоном и Прилазидом. К концу четвертой недели лечения у больных отмечено снижение ДАД в среднем на 18% на фоне приема Диротона ($p<0,001$) и на 13% – на фоне приема Прилазида ($p<0,02$); снижение САД в среднем на 26% при терапии Прилазидом ($p<0,01$) и на 24% – при приеме Диротона ($p<0,02$).
2. Обнаружено влияние иАПФ на ВРС, проявляющееся в ослаблении активности СО и усилении влияний ПО ВНС.
3. Диротон и в большей степени Прилазид позитивно влияют при вегетативном дисбалансе у больных АГ.

Литература

1. Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В.. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца. Качест клин прак (периодика medi.ru) 2002; 1: 7-10.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Рябыкина Г.В. Современное состояние исследований по вариабельности ритма в России. Материалы Международного симпозиума «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий». Тезисы докладов. Москва 1999; 10.
3. Конради А.О., Усачев Н.И., Шляхто Е.В. и др. Международный симпозиум “Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение”. Тез докл. Ижевск 1996; 41.
4. Парин В.В., Баевский Р.М. (ред.). Математические методы анализа сердечного ритма. Тез Всесоюз симпоз. Москва «Наука» 1968; 146.
5. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Москва «СтарКо» 1998; 8-15.
6. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Николаева Э.А. и др. Взаимосвязь динамики показателей вариабельности ритма и выраженности гипотензивного эффекта при лечении артериальной гипертензии. Материалы Международного симпозиума «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий». Москва 1999; 32.
7. Derad I, Otterbein A, Molle M, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fasinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. J Hypertens 1996; 14: 11, 1309-15.
8. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. J Hypertens 1988; 6(9): 711-7.
9. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77(12): 1073-7.
10. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. Br Heart J 1994; 71: 1-2.
11. Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. Am J Hypertens 1998; 11(6 Pt 1): 640-8.
12. Pagani M, Pizzinelli P, Mariani P, et al. J. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical approach. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(Suppl 6): 110-6.
13. Piccirillo G, Munizzi MR, Fimognari FL, Marigliano V. Heart rate variability in hypertensive subjects. Int J Cardiol 1996; 53(3): 291-8.

Поступила 25/06-2003