

**THE INFLUENCE OF KORINFAR RETARD
ON THE HEART RATE VARIABILITY IN PATIENT
WITH MODERATE ARTERIAL HYPERTENTION**

Corinfar retard has negative dynamics of heart rate variability especially during acute pharmacological test. Corinfar retard reduces arterial

pressure during acute pharmacological test and after six month of treatment. However there was half of patients without normal arterial pressure after six weeks of treatment and one third patients after six month of treatment in spite of drug combination.

Key words: heart rate variability, corinfar retard, arterial pressure, adaptive capabilities of an organism.

O. Г. КОМПАНИЕЦ

**ВЛИЯНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА
СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИНХРОНИЗАЦИЮ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Кафедра клинической фармакологии Кубанского государственного медицинского университета

Фармакологический поиск селективных препаратов, оказывающих воздействие только на органы-мишени, пока не привел к стопроцентному результату ни в одной группе клинико-фармакологических средств [1, 5]. Многолетние многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования сделали очевидной возможность сосуществования высокой клинической эффективности препарата в отношении органа-мишени с негативными отдаленными последствиями, вплоть до снижения длительности жизни [12, 13]. 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. Анализ литературы, международных рекомендаций показал существование мощных методических предпосылок для детального изучения динамики регуляторно-компенсаторных возможностей организма на фоне приема лекарственных средств. Физиологи, кардиологи, специалисты по проблемам адаптации организма к эндо- и экзогенным факторам разработали и успешно внедрили новый неинвазивный метод для оценки адаптивных возможностей организма – вариабельность ритма сердца (ВРС) [7, 8, 19]. В то же время известны и другие методики информативного и безопасного достижения той же цели. Так, в лаборатории В. М. Покровского КГМУ разработана и широко внедрена в практическую медицину методика сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), позволяющая оценить регуляторно-адаптивный статус как здоровых, так и лиц с различной патологией [10, 11, 17, 18]. Как ВРС, так и СДС предоставляют четкую количественную оценку параметров, исключающую наличие субъективизма традиционных исследовательских маневров в этой области (анкеты-опросники, визуально-аналоговая шкала и т. д.).

Целью нашего исследования явилось изучение адаптивно-регуляторных механизмов по параметрам пробы СДС и ВРС при воздействии лизиноприла у пациентов с гипертонической болезнью.

Материалы и методы

В исследование были включены 59 больных артериальной гипертонией (36 женщин и 23 мужчины, средний возраст 46 лет), которым не проводилась медикаментозная терапия вообще либо не принимавшие лекарственные препараты на протяжении последнего месяца. Показатели СДС, ВРС регистрировались исходно, в острой фармакологической пробе на максимуме концентрации препарата в крови и через месяц приема препаратов. В день проведения проб запрещалось курить, употреблять кофе, крепкий чай, рекомендовалось избегать стрессов, физических нагрузок, преимущественное время – утренние часы. 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 гипертонии. В исследование включены пациенты только с гипертонией 1-й и 2-й степени, без маркеров хронической сердечной недостаточности и обострения сопутствующей патологии.

ВРС оценивалась с помощью цифрового электрокардиографического комплекса (МКС KARDi). Программа предусматривает выполнение вариационной пульсометрии, временного и спектрального анализа. Оценку показателей ВРС проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. Рассчитывались следующие показатели ВРС: стандартное отклонение нормальных R-R интервалов электрокардиограммы (SDNN); среднеквадратическое отклонение разницы последовательных интервалов R-R (rMSSD); процент смежных нормальных интервалов R-R, разница между которыми превышает 50 мс (pNN50); триангулярный индекс вариабельности ритма сердца (HRVti), мощность спектра в диапазоне низких частот (LF), в диапазоне высоких частот (HF), относительная величина, характеризующая вегетативный баланс за сутки (LF/HF), индекс напряжения (ИН), показатель активности регуляторных систем (ПАРС).

Гипотензивный и хронотропный эффект лизиноприла

Этап исследования	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
Исходно	168,6	97,8	82
Первый прием	152,7*	95,3	83
Через 6 недель	146,5*	92,8*	81
Через 6 месяцев	145,4 *	90,7*	79

Примечание: САД – систолическое артериальное давление,
 ДАД – диастолическое артериальное давление,
 * – $p < 0,05$ (в сравнении с исходными показателями).

Таблица 2

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма на фоне лизиноприла

Этап исследования	ШД	MIN	MAX	Min-ЧСС	ДР min	ДР max
Исходно	6,3	85,4	91,7	3,4	20,2	28,4
В острой фармакологической пробе	8,4*	80,1*	88,5*	- 2,9*	16,4*	27,6
Через 6 недель приема	8,9*	78,8*	96,9*	- 2,8*	14,5*	26,4*
Через 6 месяцев приема	9,7*	82*	91,7*	3,0*	15,1*	25,3*

Примечание: ШД – ширина диапазона синхронизации, min – минимальная граница, max – максимальная граница, min-ЧСС – разница между минимальной границей и ЧСС, ДР min – длительность развития синхронизации на минимальной границе, ДР max – длительность развития синхронизации на максимальной границе диапазона синхронизации;
 * – $p < 0,05$ (в сравнении с исходными показателями).

Оценку СДС проводили по методике В. М. Покровского [10, 11]. 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, расстояния между пиками пневмограммы, соответствующими вершине вдоха и отметками вспышек фотостимулятора. Пациентам рекомендовался лизиноприл (диротон, Gedeon Richter, Венгрия) в начальной дозе 10 мг.

Результаты

На фоне приема лизиноприла получено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления без влияния на ЧСС (табл. 1). Исходно по параметрам ВРС индекс напряжения соответствовал 210 усл. ед., ПАРС – 8 баллам, SDNN – 75 мс, rMSSD – 25 мс, HRVti – 26, LF – 1118 мс², HF – 398 мс², pNN50 – 15%, LF/HF – 2,8. При проведении клиноортостатической пробы вегетативная реактивность у подавляющего большинства пациентов соответствовала 3,2 балла. В острой фармакологической пробе на фоне приема лизиноп-

рила увеличение SDNN – на 22,6%, rMSSD – на 24%, HRVti – на 11,5%, HF – на 16,5%, pNN50 – 37%, уменьшение LF на 6,2%, индекс LF/HF уменьшился на 8%. Через 6 недель приема направленность изменений сохранилась с большей выраженностью в сравнении с исходными показателями. При сопоставлении результатов шестинедельного приема препарата с приемом лизиноприла в течение полугода обратило на себя внимание отсутствие достоверной динамики по показателям SDNN, rMSSD, HRVti, LF/HF, незначительное увеличение LF и pNN50. Вегетативная реактивность по шкале клиноортостатической пробы оптимизировалась к шести неделям приема препарата. Индекс напряжения и ПАРС уменьшились на 4,8% и 13,3% соответственно в острой пробе; на 20% и 26,3% через шесть недель приема со стабилизацией без достоверных различий через шесть месяцев. Ширина диапазона синхронизации (ШД) увеличилась на 33,3% в острой пробе и 53,9% через 6 недель приема, длительность развития синхронизации на минимальной границе при первом приеме препарата уменьшилась на 19%, через полгода – на 26% (табл. 2). Корреляционный анализ отдельных параметров ВРС и СДС показал положительную связь средней силы ШД, длительности развития СДС на минимальной границе с показателями HF, pNN50 ($r = 0,6$ при $p < 0,001$), сильную прямую с ИН, ПАРС,

SDNN ($r = 0,8$ при $p < 0,05$), слабую положительную с rMSSD, LF ($r = 0,3$ при $p < 0,05$).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента уже давно стали одними из основных препаратов в лечении АГ и вошли в группу «терапии первой линии» [13, 18]. В наших исследованиях в острой пробе показано быстрое начало гипотензивного действия лизиноприла и его устойчивость в течение шести месяцев приема. Большое количество работ, посвященных изучению регуляторно-адаптивных возможностей, свидетельствует о взаимосвязи тяжести заболеваний, стрессовых воздействий с параметрами СДС [11, 16, 17] и параметрами ВРС [4, 9, 14, 15]. При этом доказано, что в пробе СДС наиболее информативны ширина диапазона синхронизации, время развития синхронизма на минимальной границе диапазона. Об адаптивном статусе в методике ВРС традиционно судят по индексу напряжения, ПАРС, SDNN, rMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF [16, 20, 24]. В проведенных нами исследованиях ширина диапазона синхронизации наиболее тесно связана с основными показателями ВРС, особенно с классическими маркерами адаптивного статуса и вагусных влияний – ИН, ПАРС, SDNN, pNN50, HF, что косвенным образом подтверждает взаимосвязь параметров СДС с активностью парасимпатической нервной системы и предполагает однонаправленность изменений параметров обеих методик в оценке адаптивно-регуляторных возможностей пациентов. Увеличение диапазона синхронизации, повышение variability ритма, парасимпатического тонуса и уменьшение симпатического тонуса на фоне приема лизиноприла свидетельствует об оптимизации адаптивных процессов. С учетом выявленных в последние десятилетия существенных взаимосвязей между деактуализацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний можно считать назначение лизиноприла перспективным в отношении прогноза у пациентов с артериальной гипертензией.

Поступила 05.12.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: «Бионика». 2002. С. 357.
2. Бородюк Н. Р. Адаптация и гуморальная регуляция. М., 2003. С. 151.
3. Воробьев К. П. Технология оценки функционального состояния организма во время ГБО по данным производных математического анализа сердечного ритма // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. 2000. № 1–2. С. 3–17.
4. Григориади Н. Е., Потешкина Н. Г., Туев А. В. Временной анализ variability сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. № 30. 2002. С. 54–591.
5. Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии. М., 2000. С. 740.
6. Гуревич М. В., Гуревич К. Г., Лобанова Е. Г. Регуляция variability ритма сердца как побочный эффект лекарственных средств // Фарматека. 2005. № 7. С. 49–52.
7. Макаров Л. М. Особенности использования анализа variability ритма сердца у больных с болезнями сердца // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 3. С. 65–68.

8. Миронова Т. Ф., Миронов В. А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма. Челябинск, 1998. С. 161.

9. Михайлов В. М. Variability ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000. С. 200.

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., Абушкевич В. Г. Проба сердечно-дыхательного синхронизма – метод оценки регуляторно-адаптивного статуса в клинике // Кубанский научный медицинский вестник. 2005. № 7–8. С. 98–103.

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

13. Чазова И. Е. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2004. С. 971.

14. 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.

15. Куликов К. Г., Ющук Е. Н., Дударенко О. П., Васюк Ю. А., Мартынов А. И. Влияние медикаментозной терапии на variability ритма сердца при хронической сердечной недостаточности. М.: Клиническая фармакология и терапия. 2004. С. 6–13.

16. Dekker J. M., Schouten E. G., Klotwijk P. et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. 145. P. 899–908.

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

20. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.

O. G. KOMPANIETS

THE EFFECTS OF LISINOPRIL IN THE HEART RATE VARIABILITY AND CARDIORASPIRATORY SYNCHRONISM TEST IN PATIENT WITH ATRIAL HYPERTENSION

Lisinopril reduce arterial pressure during acute pharmacological test and after six month of treatment. This drugs has positive dynamics of a cardiorespiratory synchronism, the parameters of heart rate variability and positive effect on regulative and adaptive capabilities of an organism at all states of treatment. There is positive correlation between the basis parameters of cardiorespiratory synchronism and heart rate variability have.

Key words: heart rate variability, cardiorespiratory synchronism, lisinopril, adaptive capabilities of an organism.