

УДК 616.1/4.77

ТИПИ РЕАКЦІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ПОТУЖНОСТІ СПЕКТРА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ГОСТРІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОБІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ПОСТІЙНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ АМІОДАРОНОМ

Н. В. Макієнко¹, Н. А. Водяницька², М. І. Яблунчанський¹

¹ Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,

² Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

Ключові слова: типи реакції загальної потужності спектра ВСР, гостра фармакологічна проба, ефективність терапії, постійна фібриляція передсердь, аміодарон.

Кількість пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь (ФП) у загальній популяції неухильно зростає, особливо серед чоловіків та в старших вікових категоріях [1, 9, 15]. Наявність постійної ФП асоціюється зі зниженням якості життя (ЯЖ), зростанням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності і щороку становить 9,6% [1, 6, 9].

Основна мета терапії за наявності постійної ФП — ефективна стабілізація частоти серцевих скорочень (ЧСС), поліпшення ЯЖ та подовження тривалості життя конкретного пацієнта, запобігання ускладненням та зниження смертності. На сьогодні не визначений вид терапії, який би достеменно підніс ЯЖ, забезпечував комплекс об'єктивних позитивних зрушень в організмі пацієнтів та поліпшував їхній психологічний стан, знижував смертність [5, 12].

Праця виконана у рамках НДП «Функціональні проби та інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму» МОН України, номер державної реєстрації 010U003327.

Аналізуючи публікації, присвячені ФП, ми дійшли висновку про можливість застосування технології варіабельності серцевого ритму (ВСР) на несинусовому ритмі [3, 8, 13]. Автори відзначають ідентичні зміни значень високочастотної та низькочастотної домен у разі проведення фармакологічної адренергічної (пропранололом, 0,2 мг/кг) та вагальної блокад (метилатропіном, 0,02 мг/кг) у пацієнтів з фібриляцією передсердь та в контрольній групі здорових обстежених осіб [13]. Визначено стійкість параметрів ВСР у разі ФП (до високої стійкості віднесено mRR, sdRR, pNN50, проміжної — HRV_{Ti}, TP, потужності VLF та HF, та до низької — потужність LF) [4]. Вивчені раніше

ортостатичні реакції у разі постійної ФП за допомогою технології ВСР виявляють часткове збереження частотоадаптивних реакцій у пацієнтів з постійною ФП [7]. У літературі знаходимо показання до призначення аміодарону пацієнтам з постійною ФП старших вікових груп за наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) з ознаками лівошлуночкової дисфункції та серцевої недостатності (СН) [1, 2, 10].

Ми не знайшли праць, у яких вивчають ефективність терапії пацієнтів з постійною ФП залежно від типу реакції загальної потужності (ТР) ВСР у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з аміодароном та вплив названого препарату на ЯЖ таких пацієнтів.

Мета роботи — дослідити можливість підвищення ефективності терапії постійної ФП шляхом порівняльного аналізу її результатів у групах пацієнтів з позитивною та негативною реакцією загальної потужності спектра ВСР у ГФП з аміодароном.

Матеріали та методи

У стаціонарних умовах обстежено 18 пацієнтів (12 чоловіків та 6 жінок) з постійною ФП віком від 45 до 74 років, у середньому (55 ± 9) років. «Аритмологічний анамнез» у пацієнтів охоплював період від 0,4 до 15 років. ІХС зі стабільною стенокардією напруження I–III функціональних класів (ФК) (відповідно до класифікації Канадської асоціації кардіологів) діагностували в 4 пацієнтів, безбольову форму — у 10, артеріальну гіпертензію (АГ) легкого, помірного та важкого ступенів — у 9 пацієнтів, поєднання цих нозологій — у 14. В усіх обстежених діагностували СН I–III ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця

(НУНА). Діагноз ІХС верифікували на підставі біохімічних методів, даних ЕКГ, велоергометрії (8 пацієнтів); діагноз АГ — на підставі біохімічних методів, контролю артеріального тиску (АТ), даних ЕКГ та ультразвукового дослідження (товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) у діастолу, наявність концентричної або ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка).

До початку обстеження пацієнти протягом 24 годин не приймали кави, алкоголю та медичних препаратів. Спектральний аналіз (СА) ВСП проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа «Cardiolab 2000» у кліностазі до, на висоті ГФП з аміодароном (через 2 години після прийняття препарату з урахуванням маси тіла пацієнта (10 мг/кг) у півдобовій дозі) та через 1 місяць терапії. Обробленню підлягали середні 5 хвилин 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стандартному відведенні.

Оцінювали артеріальний систолічний тиск (САТ, мм рт. ст.) та діастолічний (ДАТ, мм рт. ст.) за методом Короткова та показники ВСП: ЧСС (ударів за 1 хв), абсолютні значення ТР (мс²) та її домен в ділянці дуже низької (VLF, мс²), низької (LF, мс²) та високої (HF, мс²).

Загальний індекс ЯЖ оцінювали за шкалою Ferrans&Power до та через 1 місяць терапії. За результатами змін ТР на висоті ГФП пацієнти з ФП були розподілені на дві групи: група 1 (12 осіб) — підвищення ТР (позитивна реакція), група 2 (6 осіб) — зниження ТР (негативна реакція).

Ехокардіографічне дослідження проводили на ультразвуковому сканері «SIM 5000 plus» (Італія) з визначенням стандартних кардіометричних пара-

метрів до призначення терапії: кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), розмір задньої стінки ЛШ в діастолу, товщина МШП у діастолу, діаметр лівого передсердя та фракція викиду.

Пацієнтам призначали базисну терапію: аміодарон за схемою, антитромботична терапія, інгібітори АПФ, за потреби сечогінні препарати; якщо стабілізація ЧСС не ефективна — β -адреноблокатор (метопролол 50 мг/д). Критерієм ефективної терапії постійної ФП було піднесення ЯЖ кожного пацієнта, зменшення кількості виявлених клінічних та гемодинамічних симптомів, стабілізація ЧСС.

Для подання результатів вимірювань застосовували такі статистичні показники: середнє значення M і стандартне відхилення s вибірки; максимальне та мінімальне значення, 25, 50 та 75-й процентилі). Статистичну значущість відмінності груп визначали за допомогою критерію Вілкоксона (для пов'язаних сукупностей). Розрахунки статистичних показників проводили за допомогою програми Statgraphics 2.1.

Результати та обговорення

Початкову характеристику груп пацієнтів з позитивною (група 1) і негативною (група 2) реакцією ТР на ГФП подано у табл. 1.

До терапії група 2 за сукупністю клінічних даних (ступінь АГ, ФК СН, рівень САТ, ДАТ та ЧСС) виявилася тяжчою від групи 1.

До призначення терапії визначений в усіх пацієнтів загальний індекс ЯЖ був на 7 балів вищим у групі 1. Лікування супроводжувалася підвищенням загального індексу ЯЖ в обох групах, який

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп пацієнтів з постійною ФП до початку терапії

Показник	Група пацієнтів	
	1 (12 осіб)	2 (6 осіб)
Вік, роки	58 ± 3	59 ± 15
Стать (ч, ж)	8 ч, 4 ж	4 ч, 2 ж
Давність ФП, роки	5,4	1,6
Ступінь АГ		
м'який	2	1
помірний	5	3
тяжкий	1	2
ІХС		
Стенокардія напруження, ФК	2 (II)	2 (II, III)
Безбольова форма	7	3
СН, ФК		
I	3	—
II	6	2
III	3	4
Діаметр лівого передсердя, мм	41,3	43,3
Фракція викиду, %	52	43
Загальний індекс якості життя, бали	123	116
АТ, мм рт. ст.	141	157
ЧСС, уд./хв	96	102

дорівнював у середньому 130 ($p < 0,05$) та 124 бали відповідно.

Гемодинамічні показники до початку терапії, на висоті ГФП та через 1 місяць терапії подано в табл. 2.

Найвищими до терапії були показники гемодинаміки у групі 2. На висоті ГФП з аміодароном змін з боку САТ і ДАТ в жодній з груп не відзначили. Зниження ЧСС спостерігали в групі 1 (на 10%) уже в ході проведення ГФП ($p < 0,05$), а в групі 2 істотних змін не відбувалось. У групі 1 стабілізувати ЧСС вдалося аміодароном, у групі 2 після проведення ГФП до нього додавали метопролол.

Лікування зумовило зниження САТ, ДАТ (на тлі гіпотензивної терапії) та ЧСС, що було помітним у групі 2, а в групі 1 — статистично значущим: у групі 1 САТ і ДАТ знизилися на 8%, ЧСС — на 15% ($p < 0,05$), а в групі 2 ті самі показники стали нижчими на 15, 9 і 20% відповідно.

Спектральні характеристики ВСР у пацієнтів з постійною ФП на етапах терапії наведено в табл. 3.

Спочатку показник ТР був на 37% вищим у групі 2 проти групи 1. На висоті ГФП з аміодароном відзначали підвищення ТР на 31% ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники САТ, ДАТ і ЧСС у пацієнтів з постійною ФП на етапах спостереження

Показник	Група пацієнтів	Етап спостереження	<i>M</i>	<i>s</i>
САТ, мм рт. ст.	1	До терапії	141	21
		1 місяць	130	10
	2	До терапії	157	25
		1 місяць	133	12
ДАТ, мм рт. ст.	1	До терапії	92	13
		1 місяць	83	7
	2	До терапії	93	12
		1 місяць	85	5
ЧСС уд./хв	1	До терапії	96	25
		ГФП	86	25
		1 місяць	82	8
	2	До терапії	102	22
		ГФП	104	22
		1 місяць	82	15

Таблиця 3

Спектральні характеристики ВСР у пацієнтів з постійною ФП на етапах спостереження

Показник	Група пацієнтів	Етап спостереження	<i>M</i>	<i>s</i>	Процентилі		
					25-й	50-й	75-й
ТР, мс ²	1	До терапії	15841	10991	10856	12376	23232
		ГФП	23221	17940	11461	21993	93454
		1 місяць	23994	14550	12245	17505	29750
	2	До терапії	24976	18076	4575	33420	38995
		ГФП	22090	16677	3479	32198	35677
		1 місяць	28386	17736	8355	33741	42096
VLF, мс ²	1	До терапії	1676	895	940	1558	2498
		1 місяць	2003	1008	1083	1654	2737
	2	До терапії	4661	3822	706	7629	8335
		1 місяць	5926	5172	1069	10294	11363
LF, мс ²	1	До терапії	2861	2185	1351	1522	2873
		1 місяць	3203	1114	2148	1798	3946
	2	До терапії	6171	4600	867	8201	9068
		1 місяць	7848	5627	1394	10331	11725
HF, мс ²	1	До терапії	6554	3151	3874	4928	8802
		1 місяць	7946	2895	4610	5988	10598
	2	До терапії	10603	7563	2250	14735	16985
		1 місяць	12870	8529	4469	17052	21521

у групі 1, а в групі 2 — зниження на 11 %. Терапія упродовж місяця в обох групах зумовила зростання абсолютних значень ТР проти початкових даних — на 34 % ($p < 0,05$) та 12 % відповідно.

До призначення лікування найбільший внесок до ТР спектра ВСР у групах 1 та 2 внесла HF домена (41 і 43 %), проміжне місце зайняла LH (18 і 25 %) та найменше значення давала VLF (10 і 19 %). На висоті проведення ГФП відбувався перерозподіл домен: у групі 1 — у бік достовірного зниження LF (на 11 %) та HF (на 7 %), тоді як у групі 2 — за рахунок підвищення VLF домени (на 9 %) та зниження LF (на 4 %). Терапія протягом місяця супроводжувалася подальшими змінами внеску домен у загальну потужність спектра: у групі 1 відзначали статистично значуще зниження внеску всіх домен: VLF — 8 %, LF — 14 %, HF — 33 %; у групі 2 — підвищення за рахунок LF на 11 % та HF на 4 %, які становили 28 та 45 %.

За даними [9, 14, 15], вибір антиаритмічного препарату при постійній ФП залежить від наявності супровідної патології, але не завжди цей вибір сприяє успішній стабілізації ЧСС. Останнім часом спостерігається особливий інтерес до препаратів III класу (аміодарон) у зв'язку з широким спектром їхнього впливу на серцево-судинну систему [1, 2, 10], при цьому без змін інотропної функції міокарда [2]. Аміодарон, згідно з рекомендаціями Українського наукового товариства кардіологів [6], є резервом для стабілізації ЧСС у разі постійної ФП, що зумовлене відсутністю швидкого позитивного ефекту від його застосування. Згідно з результатами ALFA (1999), показання до призначення амідарону є у 25 % пацієнтів з постійною ФП за наявності дисфункції лівого шлуночка та ознак СН [1, 11], що дає змогу достовірно стабілізувати ЧСС протягом тривалого часу. Ефективність терапії амідароном у пацієнтів з постійною ФП у старших вікових групах на тлі ІХС з переводом аритмії у сприятливу еусистолічну форму зазначають Н. Н. Безюк, О. В. Коркушко, S. J. Connolly [1, 2, 10]. Однак автори не вивчали індивідуальну реакцію пацієнтів на препарат.

Цитована література

1. *Безюк Н. Н.* Практические подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий. Значение кордарона // Украинский медицинский часопис.— 2000.— № 5 (19).— С. 49–56.
2. *Коркушко О. В.* Применение кордарона в кардиологической практике / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева, В. Б. Шатило // Матеріали I Української науково-практичної конференції з міжнародною участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти», Київ, 19–20 жовтня 2000.— К., 2000.— С. 102–126.
3. *Макаров Л. М.* Противоречивые аспекты вариабельности ритма сердца у больных кардиоваскулярной патологией // Матеріали I Української науково-практичної конференції з міжнародною участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти», Київ, 19–20 жовтня 2000.— К., 2000.— С. 157–160.
4. *Мартимьянова Л. А.* Устойчивость параметров вариабельности сердечного ритма у больных с мерцательной аритмией в пятиминутных интервалах изменений / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Макиенко // Вестник Харьковско-го национального университета им. В. Н. Каразина. Серия «Медицина».— 2000.— № 494, вып. 1.— С. 25–28.

Наше дослідження виявляє два типи реакції пацієнтів з постійною ФП у ГФП на амідарон: позитивну та негативну, пов'язуючи з ними ефекти терапії. Відповідно до отриманих результатів, амідарон у вигляді монотерапії для стабілізації ЧСС можна призначати як препарат першої лінії терапії пацієнтам з позитивною реакцією ТР спектра ВСР у ГФП, тоді як для пацієнтів з негативною реакцією його треба обов'язково доповнювати іншими антиаритмічними препаратами або просто застосовувати ці препарати.

Описані в інших публікаціях ефекти амідарону в ході ГФП у пацієнтів з надшлуночковою та шлуночковою екстрасистолією на тлі ІХС [2] проявляють себе зниженням ЧСС через дві-три години від прийняття препарату, знайшли підтвердження у нашому дослідженні й у пацієнтів з постійною ФП.

Висновки

1. ГФП з амідароном дає змогу виділити типи реакції ТР спектра ВСР у пацієнтів з постійною ФП: позитивна, яка на висоті ГФП характеризується підвищенням ТР, та негативна — зниженням ТР.

2. Результати лікування постійної ФП амідароном визначаються виділеними типами реакції на нього у ГФП ТР спектра ВСР: пацієнтам із позитивною реакцією можна застосовувати монотерапію, тоді як для пацієнтів із негативною — його потрібно доповнювати іншими антиаритмічними препаратами.

3. У пацієнтів з позитивним типом реакції ТР спектра ВСР амідарон може бути препаратом першої лінії для стабілізації ЧСС.

Встановлений взаємозв'язок між типом реакції ТР спектра ВСР на висоті ГФП з амідароном та ефективністю стабілізації ЧСС з його використанням дає підставу для подальших досліджень у цьому напрямку задля піднесення результативності терапії пацієнтів із постійною фібриляцією передсердь.

5. *Мясоедова Н. А.* Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. А. Мясоедова, Э. Б. Тхостова, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика.— 2002.— № 1.— С. 26–38.
6. *Принципи* ведення хворих з фібриляцією і тріпотінням передсердь: Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів.— К., 2002.— 48 с.
7. *Яблучанський М. І.* Особливості клінічних ознак і структура варіабельності серцевого ритму у хворих з миготливою аритмією з різними типами ортостатичних частотоадаптивних реакцій / М. І. Яблучанський, Л. О. Мартим'янова // Галицький лікарський вісник.— 2001.— № 4 (8).— С. 118–120.
8. *Яблучанський Н. І.* Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева.— Х.: Основа, 2000.— 88 с.
9. *Cain M. E.* Atrial fibrillation-rhythm or rate control // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347, N 23.— P. 1822–1823.
10. *Connolly S. J.* Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety // *Circulation.*— 1999.— Vol. 100.— P. 2025–2034.
11. *Characterization of different subsents of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study.* The College of French Cardiologists / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel et al. // *Circulation.*— 1999.— Vol. 12.— P. 3028–3035.
12. *Luderitz B.* Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation / B. Luderitz, W. Jung // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 1749–1757.
13. *Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone* / M. P. van den Berg, J. Haaksma, J. Brouwer et al. // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96.— P. 1209–1216.
14. *Scardi S.* Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? / S. Scardi, C. Mazzone // *Ital. Heart J.*— 2002.— N 3, Suppl. 9.— P. 899–907.
15. *Gottlieb S.* Atrial fibrillation: rate as important as rhythm // *BMJ.*— 2002.— Vol. 325.— P. 1377–1386.

Типы реакции общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма в острой фармакологической пробе и эффективность терапии постоянной фибрилляции предсердий амиодароном

Н. В. Макиенко, Н. А. Водяницкая, М. І. Яблучанський

У 18 обслеованных в стационарных условиях пациентов, средний возраст (55 ± 9) лет, с постоянной фибрилляцией предсердий, осложнившей течение ИБС и АГ, в соответствии с результатами проведения острой фармакологической пробы (ОФП) с амиодароном выделены типы реакции общей мощности спектра (ТР) вариабельности сердечного ритма (ВСР): положительная (группа 1) и отрицательная (группа 2). Установлено, что монотерапия амиодароном возможна для пациентов с изначально положительной реакцией ТР спектра ВСР в ОФП, пациенты с отрицательной реакцией нуждались в дополнительном назначении метопролола. Амиодарон можно рассматривать как препарат первой линии терапии постоянной ФП у пациентов с положительной на него реакцией ТР ВСР в ОФП.

The types of reaction of total power spectrum heart rate variability in acute pharmacological test and efficacy of the permanent atrial fibrillation therapy with amiodarone

N. V. Makienko, N. A. Vodianyts'ka, M. I. Yabluchans'kyi

In 18 hospitalized patients, mean age (55 ± 9) years, with permanent atrial fibrillation (AF), complicated the course of ischaemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH), the amiodarone acute pharmacological test (APhT) was carried out and on the basis of its results, the types of reactions of total power of spectrum (TPS) of heart rate variability (HRV) have been isolated: the positive (group 1) and negative (group 2). It is established, that amiodarone monotherapy is possible for patients with initially positive reactions TP of spectrum HRV in APhT; the patients with negative reaction need the additional administration of metoprolol. Amiodarone can be considered as a drug of the first line for sustained AF therapy in patients with positive reaction of TPS of HRV on it in APhT.