

УДК 616.12–008–036.12

Загальна потужність варіабельності серцевого ритму та ефективність терапії хронічної серцевої недостатності

О. В. Ігнаткіна, М. І. Яблучанський, І. Г. Крайз

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, загальна потужність спектра варіабельності серцевого ритму, гострий фармакологічний тест.

Незважаючи на прогрес у терапії, кількість хворих на хронічну серцеву недостатність (СН) щороку зростає, тому проблема її оптимізації залишається актуальною [2]. Останнім часом найвагомішими в патогенезі СН вважають порушення у ланцюгах нейрогуморальної регуляції (НГР), з якими пов'язують розвиток, погіршення стану та ускладнення за цього синдрому [8, 9]. Одним із методів оцінки стану НГР є визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) [4]. Факт зниження показників ВСР у пацієнтів із СН є відомим [5, 7]. Ступінь цього зниження буває у пацієнтів різною і, за даними деяких авторів [5, 6], корелює зі ступенем тяжкості перебігу СН. Найважливіший показник стану НГР — загальна потужність (ТР) варіабельності серцевого ритму.

Дослідження провели в рамках науково-дослідної роботи «Функціональні проби та інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму» МОН України, номер держреєстрації 010U003327.

Одними з базових засобів терапії СН є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і бета-адреноблокатори (БАБ) [3], у механізмах їхньої позитивної дії переважають впливи на системи НГР, однак зв'язок їхньої клінічної ефективності зі ступенем початкового порушення НГР, чи ступенем зниження ТР ВСР, до цього часу не вивчено.

Метою було вивчити вплив терапії СН представником класу іАПФ — еналаприлу малеатом (ЕМ) та БАБ — метопрололом (МТ) на клініко-гемодинамічні показники і параметри ВСР залежно від початкових значення й реакції ТР ВСР у гострому фармакологічному тесті (ГФТ) з цими препаратами для розроблення пропозицій з її поліпшення.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 94 пацієнти із серцевою недостатністю II–III ФК, зумовленою хро-

нічною ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та поєднанням їх. Вік обстежених ($66,4 \pm 7,9$) року. Чоловіків було 43, жінок — 51. Середня тривалість перебігу СН ($6,7 \pm 5,9$) року.

До початку лікування пацієнтів обстежували за стандартною клінічною схемою. Призначали діуретичну терапію. Відтак проводили ГФТ з ЕМ у середній дозі 13,5 мг. Далі як стандартну терапію усі пацієнти приймали ЕМ у добовій дозі ($12,3 \pm 7,3$) мг у два прийоми, гідрохлортіазид і нітрогліцерин за потреби. Після закінчення титрування дози ЕМ усім обстеженим проводили ГФТ з МТ, починаючи з дози 6,25 мг, з подальшим щотижневим титруванням до досягнення ефективної дози. До початку терапії, у ході ГФТ з ЕМ, перед призначенням МТ, у ГФТ з МТ і через 6 місяців терапії ЕМ та МТ проводили реєстрацію ритмограми серця із застосуванням комп'ютерної діагностичної системи «Cardiolab-2000» зі спектральним аналізом ВСР на п'ятихвилинних інтервалах ЕКГ, зареєстрованих у горизонтальному положенні. За результатами реакції ТР ВСР, одержаними до початку терапії, пацієнтів розподілили на три рівноцінні групи: група 1: $TR < 450$ мс², група 2: $450 \leq TR \leq 750$ (мс²), група 3: $TR > 750$ мс².

Для аналізу ВСР використовували параметри, що їх рекомендує Комітет експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології [7]: ТР — загальна потужність спектра (мс²); потужність спектра в області дуже низьких частот — VLF (мс²); низьких — LF (мс²) та високих частот — HF (мс²).

Розрахунки статистичних показників проводили за допомогою пакета стандартних програм Microsoft Excel. Статистичну значущість розбіжностей оцінювали методами непараметричної статистики та із застосуванням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Клініко-гемодинамічні показники, що характеризують стан пацієнтів до початку терапії та наприкінці спостереження, наведено в табл. 1. До початку терапії найтяжчим виявився ФК СН у групі 1, а найменш тяжким — у групі 3. Наприкінці спостереження найбільше зниження ФК спостерігали у пацієнтів групи 2, найменше — у групі 3. До початку терапії достовірних розбіжностей між значеннями САТ у групах 1 і 2 не виявляли, тоді як у групі 3 він був статистично значущо вищим. Під впливом терапії спостерігали рівноцінне зниження САТ у всіх групах. ДАТ до початку терапії був статистично значущо нижчим у групі 3, ніж у групах 1 і 2. На тлі терапії його значення в усіх групах пацієнтів також вирівнялися. ЧСС не відрізнялася істотно у групах пацієнтів до початку терапії, статистично значущо знизилася наприкінці дослідження у всіх групах.

До початку терапії відсотковий внесок частотних параметрів до структури ТР у групах був приблизно однаковим. Наявним було переважання симпатичного ланцюга регуляції над парасимпатичним, більш вагоме в групі 2.

У відповідь на ГФТ з ЕМ у групах пацієнтів спостерігалася різна реакція. У групі 1 дещо зростала ТР ВСР із помітним збільшенням усіх складників та зменшенням симпатопарасимпатичного відношення. У групах 2 та 3 у відповідь на прийняття ЕМ показник ТР значно зменшився, що супроводжувалося зниженням впливу всіх ланцюгів регуляції. У групі 2 це відбувалося із зменшенням симпатичного впливу, тоді як у групі 3 останній мав тенденцію до зростання.

Наприкінці етапу терапії ЕМ у пацієнтів групи 1 помітним було відтворення реакції ТР ВСР, виявленої у ГФТ. Значення ТР ВСР наприкінці терапії лише ЕМ, як і в ГФТ, практично не змінилося. У його структурі відзначали перерозподіл у бік збільшення частки VLF та зменшення LF та HF.

Симптовагальне співвідношення при цьому залишилось на рівні, зазначеному до початку терапії. У групі 2 зауважили статистично значуще зниження ТР ВСР порівняно з початковими показниками, потужність усіх його складників знизилася, як і в ГФТ з ЕМ. При цьому можна відзначити, що переважання симпатичного тону над парасимпатичним зменшувалося. У групі 3 зберігалася тенденція змін, які простежувалися під час проведення ГФТ з ЕМ: ТР ВСР проти початкової зменшилася удвічі. Останнє відбувалося за рахунок зниження участі LF та, більшою мірою, HF, що зумовило зміни симпатопарасимпатичного співвідношення у бік зростання симпатичних впливів.

У ГФТ з МТ після етапу монотерапії ЕМ у групах 1 та 2 помітним і статистично значущим було зростання ТР ВСР за рахунок усіх його складників, тоді як у групі 3 відзначено тенденцію до її збільшення з підвищенням активності гуморального ланцюга регуляції. При цьому в усіх групах пацієнтів помітним було зниження симпатичного впливу порівняно з парасимпатичним.

Результати, що їх отримали через 6 місяців спостереження за терапією пацієнтів ЕМ і МТ, засвідчили, що в усіх трьох групах ТР зростала порівняно з показниками до початку приєднання до неї МТ. Але, порівнюючи з показниками до початку терапії, можна помітити, що в групах 1 та 2 ТР зросла у 2 рази, при цьому потужність її складників у групі 1 також збільшилась удвічі. У групі 2 її зростання відбувалося здебільшого за рахунок VLF та HF. У групі 3 ТР ВСР була незначно меншою, ніж до початку терапії за рахунок зниження участі в регуляції VLF та LF. Симптовагальний баланс нормалізувався у всіх групах пацієнтів.

Висновки

Факт позитивного впливу терапії іАПФ та БАБ на клініко-гемодинамічні показники у паці-

Таблиця 1

Клініко-гемодинамічні показники у хворих на хронічну серцеву недостатність ФК I–III з різними початковими значеннями загальної потужності спектра (ТР) варіабельності серцевого ритму (ВСР) до початку терапії і наприкінці спостереження ($M \pm \sigma$)

ТР ВСР, мс ²	До початку терапії				Наприкінці спостереження			
	ФК	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, 1/хв	ФК	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, 1/хв
< 450	2,2 0,8	153 ± 25	91 ± 10	94 ± 9	1,9 0,6	117 ± 17 *	79 ± 8	68 ± 8
450 ≤ ТР ≤ 750	2,0 0,7	154 ± 25	93 ± 13	92 ± 9	1,4 0,8	115 ± 18 *	81 ± 8	67 ± 7
> 750	1,7 0,7	170 ± 27	95 ± 11	81 ± 11	1,6 0,6	132 ± 17 *	83 ± 8	69 ± 9

* Значення показника статистично значущо відрізняється від такого до початку терапії ($p < 0,05$).

ентів із СН [1] знайшов підтвердження і в нашому дослідженні. Але публікацій щодо вивчення ефективності залежно від початкового стану ТР ВСР ми не знайшли. Тим цікавіше, що ми виявили взаємозв'язок між ступенем порушення НГР та ФК СН: у групі з найменшою ТР ВСР був найвищим ФК СН, і навпаки. АТ був вищим у пацієнтів із найвищими показниками ТР ВСР. Крім того, що гіпотензивний ефект терапії був однаково незалежно від початкової ТР у пацієнтів, поліпшення клінічного стану, зниження ФК СН за наслідками терапії виявилось сильнішим у групі пацієнтів із середніми початковими показниками ТР ВСР.

На етапах терапії пацієнтів із СН незалежно від початкового стану показників ТР ВСР помічено, що її реакція в ході терапії ЕМ є передбачуваною, з огляду на показники, отримані у ГФТ з ним. При цьому не відзначено позитивного впливу ЕМ на стан НГР у жодній групі пацієнтів. Єдиним позитивним моментом є виявлене як у ГФТ, так і за наслідками монотерапії ЕМ зниження симпатичної активності порівняно з пара-

симпатичною в групі пацієнтів із середніми початковими значеннями ТР ВСР. Долучення до терапії МТ позитивно впливало на стан показників ВСР в усіх групах.

Виявлене в ГФТ зростання ТР спостерігали і через 6 місяців терапії. Крім того, важливим моментом є нормалізація симпатовагального відношення, яка також відповідає результатам ГФТ. Продемонстровано, що загалом терапія ЕМ та МТ позитивно впливає на клініко-гемодинамічні показники та стан НГР у пацієнтів із СН. При цьому етап терапії ЕМ вагомо не впливає на показники ВСР, тоді як додання МТ модулює стан НГР. З цього випливає, що до терапії пацієнтів із СН потрібно якомога раніше долучити МТ, особливо це стосується тих пацієнтів, що мають незначний початковий рівень ТР ВСР. Існування виявлених послідовностей реакцій змін ТР ВСР у ГФТ з препаратами дають змогу більш досконало та індивідуально добирати схему терапії пацієнтів та є підставою продовжити пошуки в цьому напрямку з ліками інших фармакологічних груп.

Таблиця 2

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із серцевою недостатністю ФК I–III і різною початковою загальною потужністю спектра ВСР до початку терапії і наприкінці спостереження

Показник ВСР	Етап спостереження	Найменше значення	Процентилі			Найбільше значення
			25 %	50 %	75 %	
ТР < 450 мс²						
ТР, мс ²	До початку терапії	89	221	320	404	445
	ГФТ з ЕМ	31	304	356	911	1880
	Терапія ЕМ	131	210	328	757	1402
	ГФТ з МП	112	435	681*	1073	2258
	6 місяців терапії ЕМ + МП	210	360	687**	1133	1979
VLF, мс ²	До початку терапії	43	122	157	218	700
	ГФТ з ЕМ	20	171	233*	520	1325
	Терапія ЕМ	43	163	203	449	991
	ГФТ з МП	43	225	326*	578	1616
	6 місяців терапії ЕМ + МП	101	240	394**	569	1400
LF, мс ²	До початку терапії	17	50	86	129	181
	ГФТ з ЕМ	4	48	138*	208	408
	Терапія ЕМ	20	33	61**	165	578
	ГФТ з МП	32	90	169*	302	395
	6 місяців терапії ЕМ + МП	22	68	134**	229	349
HF, мс ²	До початку терапії	6	15	43	60	88
	ГФТ з ЕМ	8	37	77*	122	307
	Терапія ЕМ	11	17	35	63	334
	ГФТ з МП	13	44	105*	200	765
	6 місяців терапії ЕМ + МП	12	37	80**	210	289
LF/HF	До початку терапії	0,9	1,3	2,2	3,0	6,1
	ГФТ з ЕМ	0,5	1,1	1,7*	3,9	8,0
	Терапія ЕМ	0,5	1,4	2,2	4,3	8,0
	ГФТ з МП	0,3	1,0	1,2*	2,5	5,6
	6 місяців терапії ЕМ + МП	0,4	1,1	1,3**	2,2	5,7

Продовження табл. 2

Показник ВСР	Етап спостереження	Найменше значення	Процентилі			Найбільше значення
			25 %	50 %	75 %	
450 мс² ≤ TP ≤ 750 мс²						
TP, мс ²	До початку терапії	456	548	618	671	722
	ГФТ з ЕМ	103	264	402*	903	1427
	Терапія ЕМ	177	285	346**	953	1378
	ГФТ з МП	369	665	815*	1029	1762
	6 місяців терапії ЕМ + МП	259	717	1022**	1221	1656
VLF, мс ²	До початку терапії	223	312	380	479	643
	ГФТ з ЕМ	59	182	310	609	998
	Терапія ЕМ	90	175	233**	589	986
	ГФТ з МП	200	332	486*	642	1077
	6 місяців терапії ЕМ + МП	180	448	520**	710	1280
LF, мс ²	До початку терапії	33	105	157	203	289
	ГФТ з ЕМ	22	51	126	171	578
	Терапія ЕМ	19	65	88**	194	397
	ГФТ з МП	49	145	175*	286	604
	6 місяців терапії ЕМ + МП	33	71	141**	300	400
HF, мс ²	До початку терапії	13	39	59	71	198
	ГФТ з ЕМ	6	19	45	101	297
	Терапія ЕМ	9	29	37	116	297
	ГФТ з МП	31	47	118*	210	267
	6 місяців терапії ЕМ + МП	38	55	117**	199	495
LF/HF	До початку терапії	0,8	2,1	2,7	4,1	6,3
	ГФТ з ЕМ	1,1	1,5	1,9*	3,4	9,0
	Терапія ЕМ	0,8	1,4	1,9**	3,3	9,5
	ГФТ з МП	0,4	1,2	1,5	3,7	6,1
	6 місяців терапії ЕМ + МП	0,3	1,2	1,3**	1,7	9,0
TP > 750 мс²						
TP, мс ²	До початку терапії	750	832	997	1291	2022
	ГФТ з ЕМ	103	418	663*	1164	2120
	Терапія ЕМ	200	377	585**	1022	1909
	ГФТ з МП	131	443	621	1000	1922
	6 місяців терапії ЕМ + МП	103	440	801**	1279	2806
VLF, мс ²	До початку терапії	74	495	578	768	1205
	ГФТ з ЕМ	59	273	422	640	1190
	Терапія ЕМ	98	247	414**	662	1517
	ГФТ з МП	43	205	323*	606	1517
	6 місяців терапії ЕМ + МП	40	218	437**	783	1603
LF, мс ²	До початку терапії	64	149	233	366	978
	ГФТ з ЕМ	37	72	151*	288	1106
	Терапія ЕМ	29	58	140**	218	398
	ГФТ з МП	42	115	128	208	614
	6 місяців терапії ЕМ + МП	22	121	147	396	906
HF, мс ²	До початку терапії	26	51	93	221	418
	ГФТ з ЕМ	6	39	65*	136	457
	Терапія ЕМ	16	30	47**	145	258
	ГФТ з МП	15	43	61	124	243
	6 місяців терапії ЕМ + МП	6	32	97**	258	481
LF/HF	До початку терапії	0,9	1,6	2,3	3,7	6,4
	ГФТ з ЕМ	1,0	1,6	2,4	3,9	11,0
	Терапія ЕМ	0,2	1,2	2,6	3,8	11,7
	ГФТ з МП	0,9	1,3	1,9*	3,4	4,8
	6 місяців терапії ЕМ + МП	0,9	1,3	1,5**	1,9	8,0

Примітка. Вжито позначення: ВСР — варіабельність серцевого ритму; TP — загальна потужність спектра; ЕМ — еналаприлу малаат; МП — метопролол; ГФТ — гострий фармакологічний тест; * — показник змінився статистично значущо ($p < 0,05$) порівняно з попереднім етапом; ** — те саме порівняно з показником у ГФТ.

Цитована література

1. *Беленков Ю. Н.* Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность.— 2001.— Т. 2, № 4.— С. 191–194.
2. *Мареев В. Ю.* Новые достижения в оптимизации лечения хронической недостаточности // Кардиология.— 1997.— № 12.— С. 4–9.
3. *Робоча група Українського наукового товариства кардіологів.* Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності.— К.: Четверта хвиля, 2002.— 20 с.
4. *Чабан Т. І.* Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності // Укр. кардіол. журн.— 1998.— № 4.— С. 59–63.
5. *Чубучный В. Н.* Вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Чубучный, О. И. Жаринов // Укр. кардіол. журн.— 1995.— № 6.— С. 68–72.
6. *Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure / A. R. Bilge, E. Jobin, Jerard et al. // Eur. Heart J.— 1998.— Vol. 19 (Suppl.)— P. 369.*
7. *Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J.— 1996.— Vol. 17.— P. 354–381.*
8. *Hormones regulation cardiovascular function in patient with severe congestive heart failure and their relation to mortality / K. Swedberg, P. Eneroth, J. Kjekshus et al. // Circulation.— 1999.— Vol. 82.— P. 1730–1736.*
9. *Packer M.* Evolution of the neurohormonal hypothesis to explain the progression of chronic heart failure // Eur. Heart J.— 1995.— Vol. 16, Suppl. F.— P. 5–6.

Общая мощность вариабельности сердечного ритма и эффективность терапии хронической сердечной недостаточности

Е. В. Игнаткина, Н. И. Яблучанский, И. Г. Крайз

На 94 пациентах с хронической сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК, обусловленной хронической ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, изучалось влияние терапии эналаприла малеатом и метопрололом (МТ) на клинико-гемодинамические показатели и параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зависимости от начальных величин и реакции общей мощности спектра (ТР) ВСР в острой фармакологической пробе. Полученные результаты показали, что пациентам с СН необходимо по возможности более раннее присоединение к терапии МТ, особенно для категории пациентов с наиболее низким уровнем ТР ВСР.

Total power of heart rate variability and efficacy of chronic heart failure therapy

O. V. Ihnatkina, M. I. Yabluchans'kyi, I. H. Kraiz

The efficacy of the therapy with enalapril maleat and metoprolol (MT) in clinical-haemodynamic indexes and parameters of the heart rate variability (HRV), depending of the initial values and the reaction of total power (TP) of the HRV spectrum in acute pharmacological test at 94 patients with chronic heart failure (HF) have been studied. The obtained results showed that patients with HF need addition of MT as soon as it possible, especially those with the lowest TP HRV level.