

УДК: 616.12–008.331.1:616.12–07



П.О. Гарькавий

## Показники варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотензивною ортостатичною реакцією на етапах терапії амлодипіном, метопрололом або еналаприлу малеатом

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна  
ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», Харків

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, амлодипін, метопролол, еналаприлу малеат.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. В індустріально розвинених країнах її діагностують у 15–30% дорослого населення [17]. Інсульт, інфаркт міокарда, раптова серцева смерть є доведеними супутниками АГ [7]. У генезі АГ одну з провідних ролей відіграють порушення вегетативної регуляції (ВР). Одними з методів оцінки стану ВР серцевої діяльності і тону судин є ортостатичний тест та спектральний аналіз (СА) варіабельності серцевого ритму (ВСР) [4, 8].

Вперше ВСР у пацієнтів з АГ була використана у Фремінгемському дослідженні, в якому був вивчений зв'язок показників СА ВСР з виникненням АГ. Багатофакторний аналіз засвідчив, що зміни низькочастотного спектра (LF) пов'язані з розвитком АГ у чоловіків. Було продемонстровано, що величини показників СА ВСР при АГ є значно нижчими, ніж в осіб з нормальним артеріальним тиском (АТ) [7].

Існує прямий позитивний зв'язок між зниженням моментної ВСР та підвищенням серцево-судинної смертності у популяції [9].

Продemonстровано значне зниження величини показників ВСР в осіб з тяжкою АГ порівняно з нормотоніками та особами з помірною АГ, водночас не виявлено достовірних відмінностей між двома останніми групами. Встановлено, що вік, стать, діастолічний АТ (ДАТ) та 24-годинна варіабельність АТ впливають на показники ВСР в осіб з АГ [14].

Зниження параметрів ВСР, що відображують парасимпатичну активність, виявлено під час дослідження 24-годинної ВСР у 195 пацієнтів з АГ, при цьому більші зміни спостерігали у пацієнтів з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, яка сама собою є значущим чинником ризику [3,10].

У дослідженні К. Severe порівнювали показники СА ВСР в осіб з нормальним АТ та з АГ. Було виявлено значне зниження СА ВСР у пацієнтів з АГ. Показники СА ВСР у жінок з нормальним АТ та пацієнток з АГ відрізнялися більш ніж удвічі. У

групі чоловіків відмінності ВСР були значно меншими. Чинниками, що впливають на СА ВСР, у пацієнтів з АГ були: стать, вік, рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та АТ [14], а також хронічна гіперінсулінемія, що призводить до гіперсимпатикотонії [6].

Аналіз СА ВСР в осіб з АГ виявив зниження парасимпатичних та підвищення симпатичних маркерів на ранніх етапах захворювання [8, 14].

Показники ВСР при ортостатичній гіпотензії (ОГ) як одному з ускладнень АГ не вивчали, хоча вона спостерігається у 15–35% пацієнтів похилого віку [13] і є незалежним предиктором судинної смертності [13], чинником ризику розвитку інсульту [5] та коронарного синдрому [12].

Публікацій, присвячених систематизації та комплексному використанню показників АТ, ЧСС і ВСР у діагностиці та оцінці ефективності терапії у хворих на АГ, з або без ОГ, нами не виявлено.

Метою дослідження була оцінка показників ВСР в ортостатичних пробах у пацієнтів похилого віку з АГ, які мали або не мали ОГ і одержували лікування антагоністами кальцію (АК),  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ), інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), для розробки пропозицій щодо підвищення ефективності методу.

### Матеріали та методи

Обстежено 265 пацієнтів з АГ.

98 пацієнтів (31 чоловік та 67 жінок) віком  $(62,93 \pm 5,79)$  року приймали амлодипін («Емлодин», фірми «EGIS», Угорщина) у початковій дозовій дозі 5 мг, при поступовому підвищенні її до 10 мг у разі недостатнього гіпотензивного ефекту. Середня тривалість захворювання становила  $(10,49 \pm 9,91)$  року. У 32 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 35 – помірну, у 31 – тяжку.

85 пацієнтів (37 чоловіків та 48 жінок) віком  $(64,74 \pm 4,52)$  року приймали метопролол («Егілок» фірми «EGIS», Угорщина) у початковій дозовій

Таблиця 1

## Показники ТР у пацієнтів з АГ (M±SD)

Терапія	Реакція	Етап дослідження											
		До лікування		1-й тиж.		2-й тиж.		1-й міс.		3-й міс.		6-й міс.	
		Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)	Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)	Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)	Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)	Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)	Лежачи (M±SD)	Стоячи (M±SD)
АК	Нормотензивна	714*	674	576*	552	569*	595	576	554	595	557*	675	690*
		±361	±563	±377	±378	±339	±445	±457	±393	±383	±349	±410	±384
	Гіпотензивна	694*	711	569	543*	571	552	568	559*	582	583	598*	570
		±293	±347	±322	±341	±302	±294	±372	±313	±312	±294	±377	±348
β-АБ	Нормотензивна	731*	680	566	545	559	588*	583	537	554	568	568	574*
		±342	±523	±298	±312	±403	±386	±419	±388	±347	±326	±347	±311
	Гіпотензивна	682	691*	569*	543*	558	567	563*	571	577*	583	582*	581*
		±301	±312	±317	±324	±365	±327	±331	±297	±293	±275	±329	±268
ІАПФ	Нормотензивна	693*	670	674	662	653*	648	659	653	665	642*	684*	661
		±298	±336	±313	±339	±388	±392	±337	±329	±402	±386	±427	±412
	Гіпотензивна	669	698*	671	692	678	682*	662*	657	655	647	667	642*
		±276	±293	±275	±284	±317	±322	±309	±304	±369	±357	±382	±376

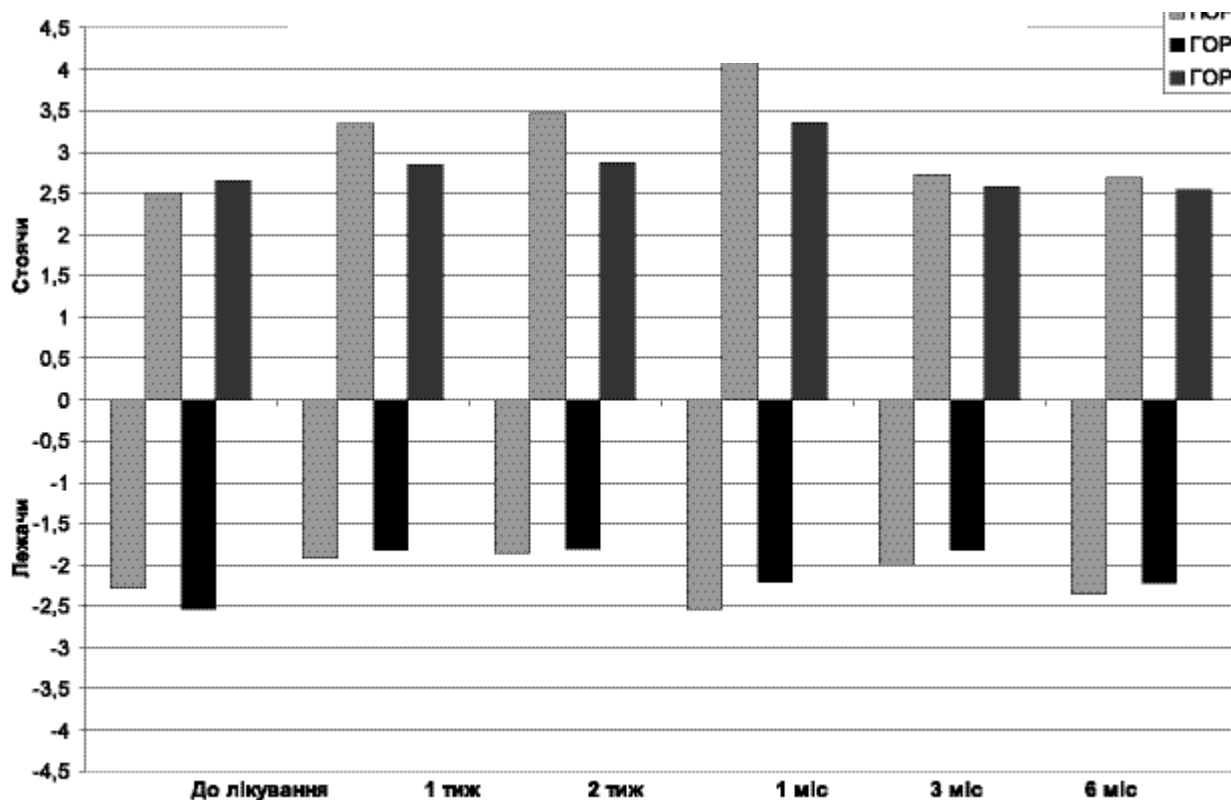


Рис. 1. Співвідношення LF/HF у пацієнтів, які приймали АК

дозі 20 мг з поступовим підвищенням її до 150 мг при недостатньому гіпотензивному ефекті. Середня тривалість захворювання становила  $(9,85 \pm 7,63)$  року. У 28 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 32 – помірну, у 25 – тяжку.

82 пацієнти (38 чоловіків та 44 жінки) віком  $(62,84 \pm 5,36)$  року приймали еналаприлу малеат («Енап», фірми «KRKA», Словенія) у початковій добовій дозі 2,5 мг з поступовим підвищенням її до 20 мг у разі недостатнього гіпотензивного ефекту. Середня тривалість захворювання становила  $(10,26 \pm 6,92)$  року. У 26 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 31 – помірну, у 25 – тяжку.

При недостатньому контролі АТ до АК,  $\beta$ -АБ або ІАПФ додавали гідрохлоротіазид. Щоденно, крім вимірювання офісного тиску, проводили контроль АТ у домашніх умовах із занесенням даних до спеціального щоденника у фіксований час.

Спектральні показники ВСР визначали за допомогою сертифікованої комп'ютерної діагностичної системи «CardioLab 2000». Для СА ВСР ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні. Показники СА ВСР безперервно реєстрували у клиностазі та ортостазі, а потім їх оцінювали. Аналізували середні 5-хвилинні відрізки із 7-хвилинного моніторингового запису ЕКГ у II стандар-

тному відведенні, як у клиностазі, так і в ортостазі. СА ВСР проводили за допомогою методу швидкого перетворення Фур'є.

Вивчали такі показники ВСР: загальна потужність спектра (Total power – TP) у діапазоні від 0 до  $0,40 \text{ Гц/мс}^2$  та співвідношення LF/HF.

TP – інтегральний показник, що характеризує ВСР у цілому. LF-діапазон пов'язаний із симпатичним впливом на серце. HF-діапазон відображає парасимпатичні впливи на серцевий ритм [14]. Відношення LF/HF є відображенням симпто-парасимпатичного балансу [12].

У дослідження не включали осіб, які перенесли інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, тих, хто страждав на серцеву недостатність IV функціонального класу, ожиріння III-IV ступеня, пацієнтів з вторинною АГ.

Період спостереження становив 6 місяців. Враховували вихідні дані АТ та ВСР, а також вимірювання через 1 і 2 тиж, 1, 3 і 6 міс. Дослідження проводили вранці, за 24 години до нього виключали споживання кави, алкоголю, лікарських препаратів, а за 30 хв – фізичне навантаження.

АТ вимірювали за методом Короткова тонометром «Microlife BP AG1–20» у клиностазі після 5-хвилинного відпочинку та через 3 хв після пере-

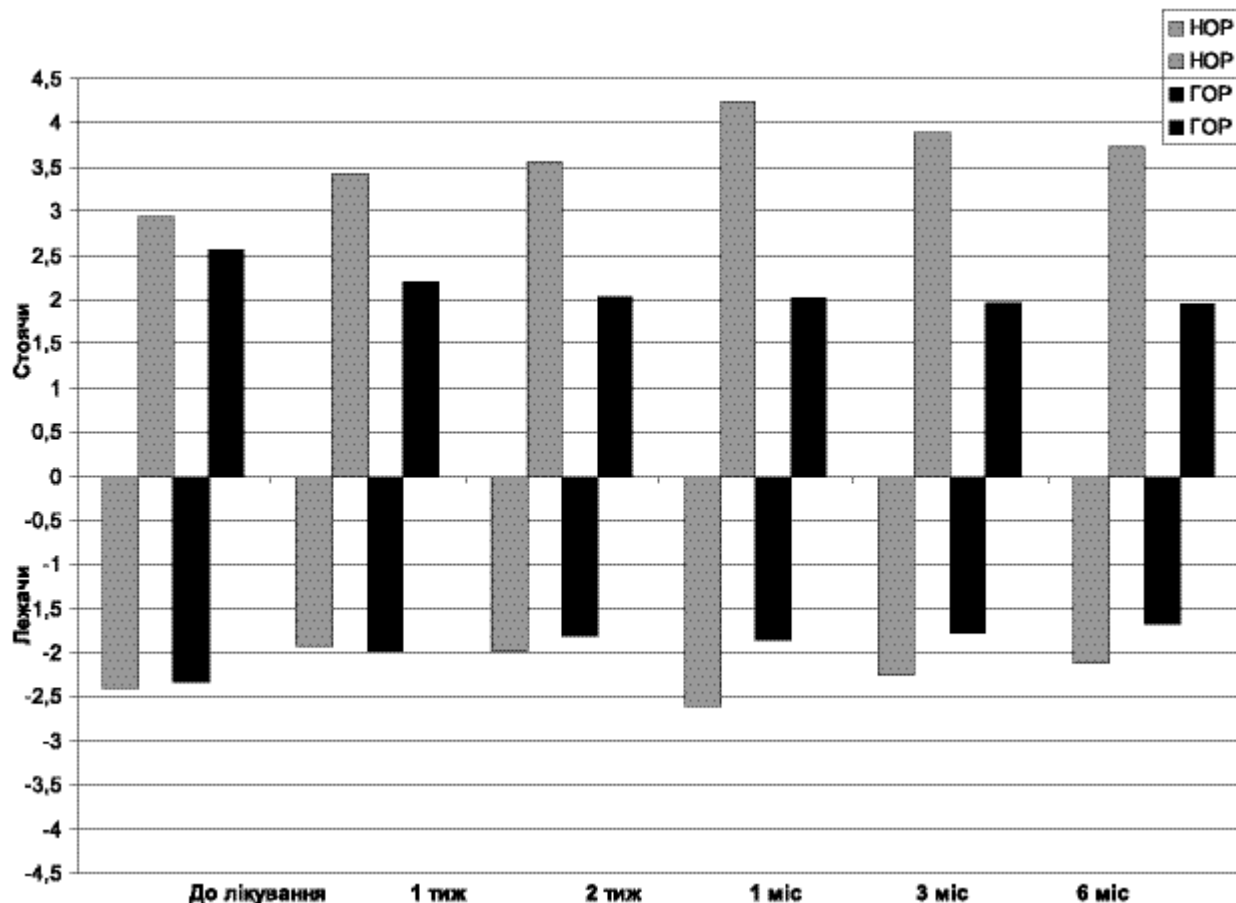


Рис. 2. Співвідношення LF/HF у пацієнтів, які приймали β-АБ

ходу в ортостаз. За змінами систолічного АТ (САТ) і ДАТ в ортостатичній пробі виділено дві підгрупи пацієнтів: підгрупа 1 – нормотензивна ортостатична реакція (НОР) (зміни АТ у межах норми, тобто більше -5 мм рт. ст. і менше 20 мм рт. ст.) та підгрупа 2 – гіпотензивна ортостатична реакція (ГОР) (тобто зниження АТ на -5 мм рт. ст. та більше). Критеріями підвищення та зниження АТ були зміни не менше 5 мм рт. ст.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення – М та стандартне відхилення – SD). Вірогідність відмінностей між групами пацієнтів визначали за критерієм Пірсона. Розрахунки показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

### Результати та їхнє обговорення

Результати вивчення показників ТР у пацієнтів з АГ наведено у табл. 1.

Вихідні показники були ТР порівнянними в усіх групах. Реакція ТР при переході із клиностазу в ортостаз залежала від типу ортостатичної реакції. В усіх трьох групах при переході із клиностазу в ортостаз при НОР ТР знижувалася, що відпові-

дає нормі, а при ГОР – збільшувалася. У разі ГОР показники ТР у положенні лежачи були нижчими, а стоячи – вищими, ніж у разі НОР.

Терапія АК сприяла зниженню показників ТР у положенні лежачи в обох підгрупах. ТР у положенні стоячи в підгрупі пацієнтів з НОР збільшувалася, а з ГОР – зменшувалася. Через 6 міс лікування АК реакція ТР в ортостатичному тесті в підгрупі з ГОР нормалізувалася, тобто ТР при переході із клиностазу в ортостаз знижувалася.

Прийом β-АБ зумовлював виражене зниження ТР вже на першому тижні терапії, при цьому реакція ТР нормалізувалася у підгрупі ГОР, тобто при переході в ортостаз ТР знижувалася порівняно із клиностазом. Однак вже на другому тижні терапії реакція ТР як при НОР, так і при ГОР ставала патологічною і при переході з клиностазу в ортостаз ТР збільшувалася. Через 6 міс лікування β-АБ виявлено виражене зниження ТР у клиностазі та патологічну реакцію ТР в ортостазі в обох підгрупах.

Прийом ІАПФ зберігав нормальну реакцію ТР у підгрупі НОР і незначно знижував ТР порівняно

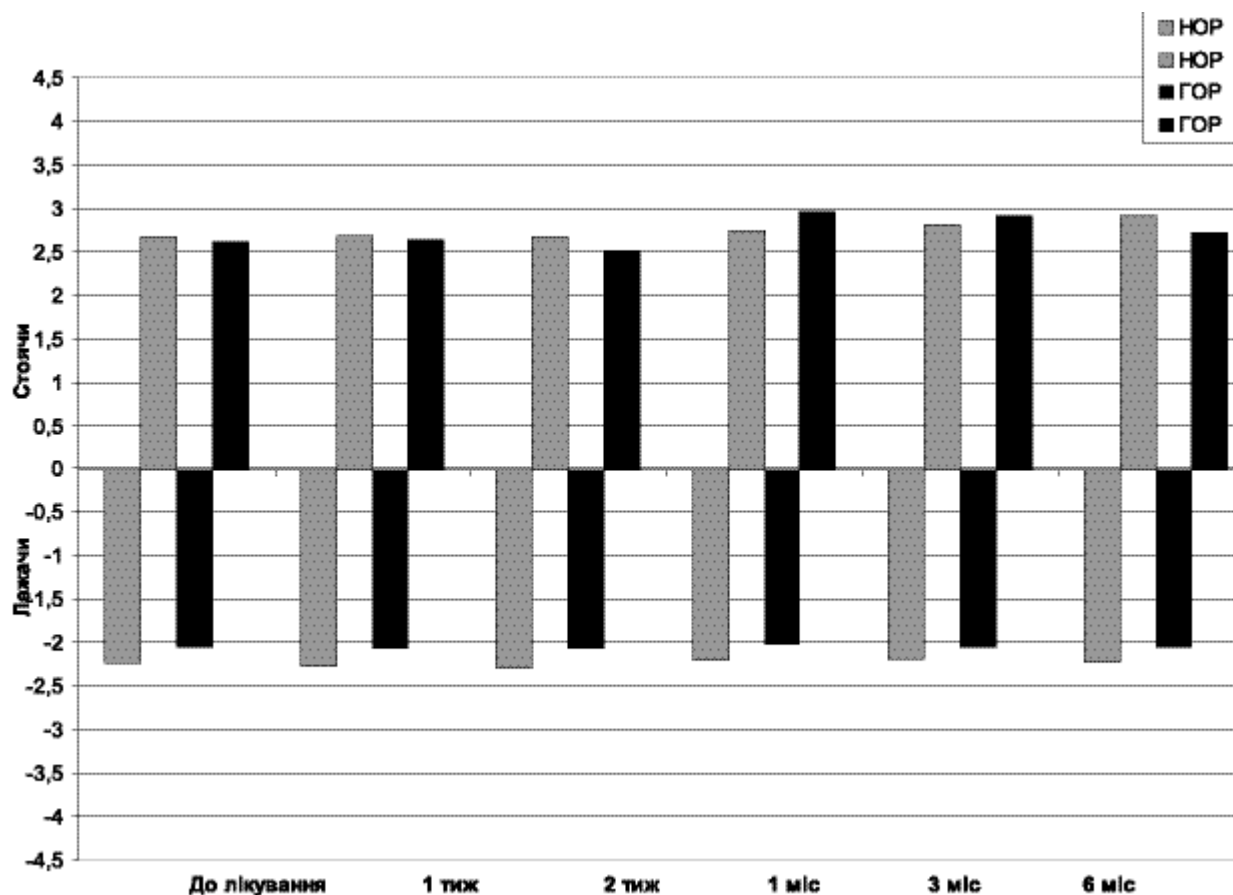


Рис. 3. Співвідношення ЛФ/ВЧ у пацієнтів, які приймали ІАПФ

з АК і  $\beta$ -АБ упродовж усього періоду терапії. У підгрупі з ГОР ІАПФ нормалізував реакцію ТР на першому місяці терапії та зберігав її на цьому рівні весь період.

На рис. 1 наведено показники ЛФ/ВЧ у пацієнтів з АГ, які приймали АК.

Вихідні значення в положенні лежачи і стоячи були порівнянними і трохи більшими в підгрупі ГОР. У перший місяць терапії величина ЛФ/ВЧ у положенні стоячи збільшувалася, а в положенні лежачи – зменшувалася, як при НОР (більш виражене), так і при ГОР. Згодом величина ЛФ/ВЧ у положенні стоячи поступово зменшувалася та у положенні лежачи – збільшувалася практично до вихідних значень. Через 6 міс терапії величина ЛФ/ВЧ у положенні лежачи та стоячи була незначно більшою в підгрупі НОР.

На рис. 2 наведено показники ЛФ/ВЧ у пацієнтів з АГ, які приймали  $\beta$ -АБ.

Вихідні значення були порівнянними, при цьому величина ЛФ/ВЧ у положенні лежачи та стоячи була незначно вищою в підгрупі НОР. У цій підгрупі величина ЛФ/ВЧ у положенні лежачи через 1–2 тиж терапії зменшувалася, а через 1 міс –

зростала, після чого знову зменшувалася і до кінця 6-го міс терапії в положенні лежачи була нижчою за вихідну. З 1-го тижня до початку 1-го міс терапії в цій підгрупі величина ЛФ/ВЧ у положенні стоячи збільшувалася, а потім знижувалася до кінця 6-го міс терапії, залишаючись, однак, вищою за вихідну. У підгрупі ГОР величина ЛФ/ВЧ у положенні лежачи зменшувалася до 6-го місяця терапії, коли вона була нижчою за вихідну. У положенні стоячи цей показник поступово зменшувався, і до кінця 6-го місяця терапії був нижчим за вихідний.

На рис. 3 наведено показники ЛФ/ВЧ у пацієнтів з АГ, які приймали ІАПФ.

Вихідні значення були порівнянними та незначно вищими в підгрупі НОР. У ході терапії в підгрупах НОР та ГОР зміни показника ЛФ/ВЧ у положеннях лежачи та стоячи були незначними. У положенні лежачи вони були мінімальними в обох підгрупах, і до кінця 6-го місяця лікування величина цього показника наближалася до вихідної. Спостерігалася тенденція до поступового збільшення значень ЛФ/ВЧ у положенні стоячи в підгрупі НОР та до поступового зменшення в підгрупі ГОР.

Зниження ТР у положенні лежачи в обох підгрупах під час 6-місячної терапії АК, а також у положенні стоячи в підгрупі ГОР, незважаючи на нормалізацію реакції ТР в ортостатичному тесті (зниження ТР) і зменшення величини LF/HF у положенні лежачи та стоячи в підгрупі ГОР, може бути причиною збільшення частоти ГОР за ДАТ на 5% (з 18 до 23%) [2, 11]. При цьому АК мають більш швидкий і виражений порівняно із β-АБ та ІАПФ гіпотензивний ефект, значно знижуючи САТ і ДАТ вже на першому тижні прийому, особливо в пацієнтів з ГОР як у клиностазі, так і в ортостазі. У подальшому прийом АК сприяє поступовому зниженню САТ і ДАТ [2].

Виражене зниження ТР і його патологічна реакція (підвищення) в ортостатичному тесті як у підгрупі НОР, так і ГОР у групі β-АБ може бути причиною збільшення частоти ГОР за САТ на 5% (з 21 до 26%) і за ДАТ на 8% (з 17 до 25%), так само як і недостатньої гіпотензивної активності β-АБ [2]. Як було показано раніше, у пацієнтів з ГОР β-АБ знижують САТ у клиностазі поступово, в ортостазі – різко, а ДАТ – незначно в клиностазі та сильно – в ортостазі [1, 2]. Через 6 міс лікування у пацієнтів з ГОР β-АБ менше порівняно з препаратами інших груп знижують САТ і ДАТ у клиностазі, але більше – в ортостазі [2].

Додатковою причиною посилення ГОР може бути значне зменшення величини LF/HF у положеннях лежачи та стоячи. Зростання величини LF/HF у положенні стоячи в підгрупі НОР можна розцінити як прояв збільшення симпатичної активності, що може призводити до нестабільного контролю АТ, особливо в момент ортостатичного навантаження [16].

ІАПФ порівняно з АК і β-АБ на етапах терапії знижують ТР значно менше, зберігаючи при цьому її нормальну реакцію на ортостаз у підгрупі НОР і нормалізуючи її в підгрупі ГОР. У цій групі після 6 місяців терапії величина LF/HF в положеннях лежачи та стоячи наближається до вихідної, що може знижувати ризик розвитку ГОР. Імовірно, такі зміни показників ВСР впливають ра-

зом з іншими чинниками на повільний розвиток гіпотензивного ефекту ІАПФ. У пацієнтів з ГОР з першого до другого тижня лікування як у клиностазі, так і в ортостазі, спостерігається більш виражене зниження ДАТ, після чого цей процес уповільнюється [15].

У перший-другий тиждень терапії ІАПФ частота ГОР збільшується за САТ з 17 до 24%, за ДАТ – з 14 до 17%, однак надалі спостерігається тенденція до зниження частоти ГОР до 21% за САТ і до 16% за ДАТ [2].

### Висновки

1. Терапія АК, β-АБ та ІАПФ впливає на величину показників ВСР у стані спокою та в ортостатичних реакціях.

2. Терапія АК спричиняє зниження ТР у положенні лежачи в підгрупах пацієнтів з НОР і ГОР, зниження ТР у положенні стоячи, зниження величини LF/HF у положенні лежачи та стоячи в підгрупі пацієнтів з ГОР, що може зумовлювати збільшення частоти ГОР на 5% за ДАТ за результатами 6-місячної терапії.

3. Терапія β-АБ сприяє вираженому зниженню ТР у підгрупах пацієнтів з НОР і ГОР та формуванню патологічної реакції ТР в ортостатичній пробі (підвищення), значному зменшенню величини LF/HF у положеннях лежачи та стоячи в підгрупі ГОР, що може бути причиною зростання частоти ГОР на 5% за САТ і на 8% за ДАТ за результатами 6-місячної терапії.

4. Терапія ІАПФ порівняно з АК і β-АБ не має значного впливу на значення ТР і LF/HF, однак зберігає нормальну реакцію ТР на ортостаз у підгрупі з НОР і нормалізує її в підгрупі пацієнтів з ГОР. Частота ГОР спочатку збільшується за САТ з 17 до 24% і за ДАТ – з 14 до 17%, однак через 6 місяців терапії відбувається її зниження до 21% за САТ і до 16% за ДАТ.

5. Призначаючи гіпотензивну терапію з урахуванням змін показників ВСР, перевагу слід надавати ІАПФ, а в другу чергу – АК. Бета-АБ слід використовувати тільки в комбінації з іншими гіпотензивними препаратами.

## Література

1. Амосова К.М., Андреев Є.В. Зміни стану вегетативного забезпечення серцевої діяльності у хворих з коронарогенною серцевою недостатністю під впливом лікування різними блокаторами адренорецепторів // Укр. тер. журн. — 2000. — № 3. — С. 80–83.
2. Гарькавий П.А. Сравнение эффективности терапии артериальной гипертензии амлодипином, метопрололом и эналаприла малеатом у пациентов старшей возрастной группы с гипотензивной ортостатической реакцией // Весн. Харьк. нац. ун-та им. В.Н. Каразина. — 2008. — № 797. — С. 66–73.
3. Малиани А. Физиологическая интерпретация спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. — 1998. — № 9. — С. 47–58.
4. Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. Вариабельность ритма сердца у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 71–75.
5. Eigenbrodt M.L. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996 // Stroke. — 2000. — Vol. 10, N 3. — P. 307–313.
6. Galinier M., Fourcade J., Ley N. et al. Hyperinsulinism, heart rate variability and circadian variation of arterial pressure in obese hypertensive patients // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1999. — Vol. 92(8). — P. 1105–1109.
7. Hisako T., Larson G., Ferdinand J. et al. Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events The Framingham Heart Study // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 2850–2855.
8. Kagiya S., Tsukashima A., Abe I. et al. Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension // J. Auton. Nerv. Syst. — 1999. — Vol. 76 (2–3). — P. 153–158.
9. Masahiro K., Atsushi H., Takayoshi O. et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities. The Ohasama Study // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 901–904.
10. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension // Clin. Physiol. — 2001. — Vol. 21(5). — P. 594–604.
11. Pahor M. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1949–1954.
12. Rose K.M. et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 3. — P. 571–578.
13. Rose K.M. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 630–638.
14. Sevre K., Lefrandt J.D., Nordby G. et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender // Hypertension. — 2001. — Vol. 37(6). — P. 1351–1356.
15. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. ACE inhibitors reduced cardiovascular events and all cause mortality in elderly people with hypertension // N. Eng. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 583–592.
16. Wittke R., Kemmler W. Effects of Metoprolol on the Physical Endurance Performance of Patients with Arterial Hypertension // Clin. Drug Invest. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 255–263.
17. 2007 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology — Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. — 2007. — N 28. — P. 1462–1536.

*П.А. Гарькавий*

### **Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и гипотензивной ортостатической реакцией на этапах терапии амлодипином, метопрололом или эналаприла малеатом**

Обследовано 265 пациентов с артериальной гипертензией с нормотензивной или гипотензивной ортостатической реакцией. 98 пациентов принимали антагонист кальция (АК) амлодипин, 85 —  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) метопролол, 82 — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла малеат. АК,  $\beta$ -АБ и ИАПФ по-разному влияют на изменение показателей вариабельности сердечного ритма в покое и в ортостатических реакциях. В соответствии с выявленными нами особенностями разных видов антигипертензивной терапии преимущество имеют ИАПФ, во вторую очередь — АК. Терапию  $\beta$ -АБ следует назначать в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

*P.O. Garkaviy*

### **Heart rate variability peculiarities in patients with arterial hypertension and hypotensive orthostatic reaction obtaining amlodipin, metoprolol or enalapril maleat treatment**

The investigation has been held on 265 patients with arterial hypertension and normotensive orthostatic reaction or hypotensive orthostatic reaction. 98 patients were obtaining Ca antagonists (amlodipin), 85 – beta-blockers (metoprolol), 82 – ACE inhibitor (enalapril maleat). Calcium antagonists, beta-blockers and ACE inhibitors have different effects on the heart rate variability (HRV) parameters at rest and in tilt tests. In line with the antihypertensive therapy peculiarities found by us, and according to HRV changes – ACE inhibitors are more preferable, and Ca antagonists are next to them. Beta-blockers therapy, seems better be prescribed in combination with other antihypertensive drugs.