

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СРЕДИ РАЗНОВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е.В. Игнаткина, И.Д. Федько, Н.В. Лысенко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

РЕЗЮМЕ

В течение года в амбулаторных условиях наблюдались 76 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) II-III функциональных классов. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 8,6$ лет. Средняя продолжительность СН по всей группе составила $5,9 \pm 3,7$ года. СН была вызвана разными формами хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией разной степени тяжести и их сочетанием. Поставлена цель изучить эффективность терапии СН эналаприла малеатом (ЭМ) и метопрололом (МТ) по влиянию на показатели гемодинамики и вариабельности сердечного ритма (ВСР) для разработки предложений по повышению ее эффективности с учетом возраста пациентов. Полученные нами данные показали, что снижение показателей ВСР, наблюдающееся с постарением, усугубляется при СН. ЭМ является препаратом, способным улучшать показатели гемодинамики вне зависимости от возраста пациента, а его позитивное воздействие на ВСР проявляется в большей степени среди лиц зрелого возраста. В то время как моделирующее влияние МТ отмечается среди всех пациентов с СН вне зависимости от возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, возраст, эналаприл малеат, метопролол

Постановка проблемы в общем виде. Рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (СН), обусловленный тенденцией к постарению населения, является одной из основных проблем в современной кардиологии и геронтологии [1-3].

Связь с заданиями. Работа выполнена в рамках научного направления МОН Украины, № госрегистрации 010U003327 «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» кафедры внутренних болезней.

Анализ последних исследований и публикаций. В последние годы в клинике СН значительное внимание уделяется нейрогуморальной регуляции, для оценки которой приоритетное значение получила вариабельность сердечного ритма (ВСР) [4, 5]. На настоящее время существуют данные, показывающие взаимосвязь между снижением показателей ВСР и неблагоприятным прогнозом течения и исхода различных заболеваний, причем более существенно они сжимаются у лиц старших возрастных групп [8, 9]. При этом, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, повышающие мощность ВСР, положительно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов [10, 11].

Выделение нерешенных вопросов. Нами не найдено исследований, в которых оценивается эффективность терапии пациентов с СН ингибиторами АПФ и бета-блокаторами с учетом возраста пациентов.

Цель статьи. Поставлена цель изучить эффективность терапии СН представителем

ингибиторов АПФ эналаприла малеатом (ЭМ) и бета-блокаторов – метопрололом (МТ) по влиянию на показатели гемодинамики и ВСР для разработки предложений по повышению ее эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение года в амбулаторных условиях наблюдались 76 пациентов с СН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 8,6$ лет. Средняя продолжительность СН по всей группе составила $5,9 \pm 3,7$ года. СН была вызвана разными формами хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией (АГ) разной степени тяжести и их сочетанием.

В исследование не включались лица, страдающие клапанными пороками сердца, эндокринной патологией, ожирением III-IV степени, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, онкопатологией.

В соответствии с целью исследования пациенты были поделены на 3 группы: 3Н группу 1, состоящую из 20 лиц зрелого возраста, группу 2 – 40 пациентов пожилого и группу 3 – 26 человек старческого возраста. Группу контроля составили 26 лиц того же возраста без кардиальной патологии с теми же критериями исключения. Длительность течения СН была больше в группе 3. Различия в ФК СН и ее стадиях между пациентами групп 2 и 3 выявлено не было, тогда как в группе 1 было больше пациентов с более ле-

гким течением. Среди лиц группы 2 в большем проценте случаев встречался перенесенный инфаркт миокарда и более высокий ФК стенокардии напряжения, а в группе 1 – тяжелая АГ.

До включения в исследование все пациенты и лица контрольной группы обследованы по стандартной клинической схеме, включающей интервьюирование и объективное исследование, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование сердца и почек. До начала обследования в течение 24 часов все они находились в состоянии психоэмоционального покоя, не принимали кофе, алкоголя и медикаментов. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования выполнялись в утренние часы.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом сканнере «Radmir» харьковского НИИ радиотехнического оборудования с определением стандартных кардиометрических параметров. В исследовании использовали толщину миокарда в диастолу в области задней стенки левого желудочка (ТЗС, мм) и фракцию выброса (ФВ, %) [6].

Изменения состояния нейрогуморальной регуляции НГР оценивали по данным спектрального анализа (СА) ВСР, проводимого при помощи компьютерного электрокардиографа «Cardiolab+» в горизонтальном положении [7]. Обработке подвергали средние 5 минут 7-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучались ТР – общая мощность спектра (мсек²), VLF – мощность спектра в области очень низких частот (мсек²), LF – мощность спектра в области низких частот (мсек²) и HF – мощность спектра в области высоких частот (мсек²), отношение LF/HF (безразм). АД измеряли методом Короткова.

Всем пациентам до начала терапии после

осмотра и обследования проводилась острая фармакологическая проба (ОФП) с ЭМ, который в последствии назначался с дозировки 2,5 мг на ночь. При хорошей переносимости и в отсутствии злокачественной гипотензии доза препарата постепенно увеличивалась и составила в среднем 15 мг в сутки. При необходимости пациенты в качестве терапии получали диуретики и препараты нитрогруппы. На фоне стабилизации клинического состояния после уточнения базисной дозы ЭМ пациентам назначался МТ, начиная с 6,25 мг с постепенным еженедельным титрованием дозы препарата под контролем ЧСС и АД.

В начале обследования, перед терапией МТ, через год лечения комбинацией МТ и ЭМ регистрировались показатели гемодинамики и СА ВСР. Лицам группы контроля проводили обследование однократно.

Статистическая оценка результатов гемодинамических и эхокардиографических показателей осуществлена на основе параметрических критериев (математическое ожидание – М и стандартное отклонение – σ). Данные СА ВСР обрабатывались непараметрическими методами с расчетом медианы – Ме, максимального и минимального значений, 25% и 75% процентилей. Достоверность различий между группами в параметрической статистике определялась с помощью критерия Стьюдента и непараметрической – Т-критерия Вилкоксона. Расчет статистических показателей производился с помощью Microsoft Excel for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гемодинамические показатели у пациентов с СН в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы и до и на этапах терапии представлены в табл. 1, 2. В группах контроля по всем гемодинамическим показателям не было найдено существенных различий.

Таблица 1

Изменение АД, ЧСС, ТЗС и ФВ ЛЖ в группах контроля

Показатели	Возраст					
	Зрелый		Пожилой		Старческий	
	М	σ	М	σ	М	σ
САД, мм.рт.ст.	128	10	122	9	117	10
ДАД, мм.рт.ст.	82	7	75	9	76	9
ЧСС, уд/мин	78	11	77	16	67	17
ТЗС ЛЖ, мм	9,4	0,1	9,0	0,1	9,2	0,1
ФВ, %	53,4	6,3	51,2	7,4	49,6	6,8

У пациентов с СН все из изученных показателей отличались от таковых в контроле, а по своим абсолютным значениям были большими у лиц группы 1. Различия обусловлены большей частотой встречаемости и

более высокой степенью АГ в группе 1. На фоне проводимого лечения у пациентов всех групп происходило заметное снижение АД и ЧСС. На фоне терапии ЭМ снижение показателей АД было выше среди пациентов груп-

пы 1, тогда как через год лечения с присоединением МТ нормализовала АД во всех группах до значений, наблюдавшихся в контрольной. ТЗС ЛЖ в группе 1 достоверно снижалась, а в группах 2 и 3 практически не изменялась через год терапии. ФВ ЛЖ дос-

динением МТ нормализовала АД во всех группах до значений, наблюдавшихся в контрольной. ТЗС ЛЖ в группе 1 достоверно увеличивалась в группе 1, при этом среди пациентов группы 2 и 3 данный показатель имел лишь тенденцию к увеличению.

Таблица 2
Изменение АД, ЧСС, ТЗС и ФВ в группах пациентов с СН до и на этапах терапии

Показатели	Этапы наблюдения	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		М	σ	М	σ	М	σ
САД, мм.рт.ст.	До начала терапии	168	32	155	31	148	37
	Терапия ЭМ	148	23	144	25	142	32
	1 год терапии ЭМ+МТ	124	22	130	20	121	18
ДАД, мм.рт.ст.	До начала терапии	96	13	94	12	89	23
	Терапия ЭМ	90	13	90	12	93	18
	1 год терапии ЭМ+МТ	79	11	80	12	81	10
ЧСС, уд/мин	До начала терапии	89	17	89	16	96	12
	Терапия ЭМ	88	16	86	16	90	20
	1 год терапии ЭМ+МТ	76	13	77	13	77	12
ТЗС ЛЖ, мм	До начала терапии	12,8	0,8	12,9	0,8	13,0	0,7
	1 год терапии	12,2	0,9	12,6	0,9	12,9	0,8
ФВ, %	До начала терапии	43,9	13,0	40,9	12,8	44,7	12,7
	1 год терапии ЭМ+МТ	47,2	13,5	42,2	13,1	45,9	12,9

Спектральные показатели ВСР, отражающие состояние НГР в контрольной группе лиц и у пациентов с СН на этапах терапии, приведены в табл. 3, 4. Возрастные различия в них у лиц контрольной группы состояли в достоверно более высокой величине ТР и большем доминировании LF над HF в её структуре среди лиц зрелого возраста над лицами старческого и пожилого.

Все из показателей, кроме LF/HF, вне зависимости от возраста изначально достоверно были более высокими в группах контроля того же возраста. Различия в исходных данных показателей СА ВСР между группами пациентов заключались в большей ТР и наименьшем значении LF/HF в группе 1 и

большем доле участия VLF домена в ее структуре в группе 3. Достоверной разницы между другими показателями найдено не было.

Этап терапии ЭМ привел к достоверному увеличению ТР в группе 1, тогда как среди пациентов групп 2 и 3 она не имела тенденции роста. Кроме того, в группах 1 и 2 отмечалось снижение соотношения LF/HF, а в группе 3 оно увеличилось.

Терапия ЭМ и МТ через год привела к росту ТР в сравнении с показателями, наблюдавшимися до ее начала у всех пациентов. При этом произошло пропорциональное увеличение всех ее доменов и снижение соотношения LF/HF.

Таблица 3
Спектральные показатели ВСР в группах контроля (максимальное и минимальное значения, процентиля, %)

Возраст	Показатели	Значение		Процентили		
		Минимальное	Максимальное	25	50	75
Зрелый	ТР, мсек ²	780	2963	933	1479	1994
	VLF, мсек ²	128	1722	338	689	896
	LF, мсек ²	50	1001	190	276	533
	HF, мсек ²	88	1131	179	298	498
	LF/HF, безразм.	0,2	2,7	0,8	1,1	1,7
Пожилой	ТР, мсек ²	509	2690	722	1246	1865
	VLF, мсек ²	122	1677	456	754	898
	LF, мсек ²	45	950	171	262	569
	HF, мсек ²	34	977	79	189	343
	LF/HF, безразм.	0,6	3,5	1,5	1,9	2,2
Старческий	ТР, мсек ²	527	2254	758	1076	1621
	VLF, мсек ²	104	1692	349	556	873
	LF, мсек ²	55	825	168	269	465
	HF, мсек ²	101	1238	189	279	461
	LF/HF, безразм.	0,2	2,9	0,8	1,3	2,1

Таблица 4

**Спектральные показатели ВСР в группе контроля и у пациентов с СН на этапах терапии
(максимальное и минимальное значения, проценты, %)**

Группа	Показатели ВСР	Этап наблюдения	Значение		Проценты		
			Минимальное	Максимальное	25	50	75
1	TP, мсек ²	До начала терапии	258	1452	487	796	1076
		Терапия ЭМ	201	1390	649	996	1171
		1 год терапии ЭМ+МТ	210	1979	596	1113	1249
	VLF, мсек ²	До начала терапии	131	1035	280	372	727
		Терапия ЭМ	170	986	427	596	743
		1 год терапии ЭМ+МТ	176	1322	276	519	764
	LF, мсек ²	До начала терапии	33	345	118	140	226
		Терапия ЭМ	20	392	84	188	345
		1 год терапии ЭМ+МТ	22	397	123	188	313
	HF, мсек ²	До начала терапии	13	203	47	72	93
		Терапия ЭМ	11	334	33	60	171
		1 год терапии ЭМ+МТ	12	197	81	150	214
2	TP, мсек ²	До начала терапии	89	1875	426	565	748
		Терапия ЭМ	149	1420	405	585	950
		1 год терапии ЭМ+МТ	210	2402	405	901	1241
	VLF, мсек ²	До начала терапии	415	201	260	326	505
		Терапия ЭМ	96	1069	239	401	632
		1 год терапии ЭМ+МТ	101	1603	261	508	684
	LF, мсек ²	До начала терапии	174	24	94	169	195
		Терапия ЭМ	19	399	54	137	185
		1 год терапии ЭМ+МТ	22	604	96	140	286
	HF, мсек ²	До начала терапии	81	49	44	60	90
		Терапия ЭМ	9	312	31	42	79
		1 год терапии ЭМ+МТ	16	89	54	60	66
3	TP, мсек ²	До начала терапии	148	2022	437	507	779
		Терапия ЭМ	210	1909	352	510	828
		1 год терапии ЭМ+МТ	208	2806	386	916	1179
	VLF, мсек ²	До начала терапии	74	780	200	416	487
		Терапия ЭМ	90	1517	214	370	486
		1 год терапии ЭМ+МТ	40	1400	256	480	725
	LF, мсек ²	До начала терапии	24	978	84	157	235
		Терапия ЭМ	22	578	96	126	165
		1 год терапии ЭМ+МТ	27	906	74	135	277
	HF, мсек ²	До начала терапии	9	418	33	60	101
		Терапия ЭМ	12	176	26	48	115
		1 год терапии ЭМ+МТ	6	481	35	78	171
	LF/HF, без-размер.	До начала терапии	0,9	6,4	2,2	2,7	3,5
		Терапия ЭМ	0,2	5,8	1,4	3,3	4,4
		1 год терапии ЭМ+МТ	0,9	5,7	1,1	1,4	1,8

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные подтвердили [8, 9], что снижение показателей ВСР, наблюдающееся с постарением, усугубляется при СН.

Полученный среди пациентов группы 3 под влиянием терапии ЭМ более низкий рост параметров ВСР полностью сопоставим с показателями гемодинамики этого этапа лечения – в данной возрастной группе они оказались хуже, чем среди группы лиц зрелого и старческого возраста. Через год комбиниро-

ванной терапии ТР во всех группах увеличилась, однако не достигла средневозрастных показателей лиц группы контроля. Рост ТР ВСР сопровождался уменьшением соотношения LF/HF и нормализацией гемодинамических показателей.

Таким образом, ЭМ является препаратом, способным улучшать показатели гемодинамики вне зависимости от возраста пациента, а его позитивное воздействие на ВСР проявляется в большей степени среди лиц зрелого возраста. В то время как моделирующее влияние МТ отмечается среди всех пациен-

тов с СН вне зависимости от возраста.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении заключаются как в поиске препаратов, способствующих более быстрому улучшению состояния НГР среди пациентов старческого возраста, так и в изу-

чении влияния других лекарственных средств на показатели гемодинамики и ВСР у пациентов с СН для разработки новых предложений по повышению ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. // Русский медицинский журнал. 2002. №5. С. 12-17.
2. Dargie HJ; McMurray JJ; McDonagh TA. // J Intern Med Apr. 1996. № 239 (4). P 309-315.
3. Kannel WB, Belanger AJ. // Am Heart J. 1999. № 121. P. 951-957.
4. Soejima K; Akaishi M; Meguro T. et al. // Jpn Circ J. 2000. Jan. № 64(1). P. 32-38.
5. Nippon Ronen Igakkai. Heart rate variability analysis and neurobehavioral function in community-dwelling older people aged 75 or older Zasshi. 2002. Sep. № 39(5). P. 520-526.
6. Яблучанский Н.И., Вакуленко И. П., Мартыненко А. В, и др. Интерпретация в клинической физиологии сердца. (Для настоящих врачей). - Харьков: изд-во Национального университета внутренних дел. 2001. 168 с.
7. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354-381.
8. Migliaro ER; Contreras P; Bech S. et al. // Braz J Med Biol Res. 2001 Apr. № 34(4). P. 493-500.
9. Agelink MW, Malessa R, Baumann B. // Clin Auton Res. 2001. Apr. № 11(2). P. 99-108.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. // N Engl J Med. 1991. № 325. P. 293-302.
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 2. № 2.

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ ТА МЕТОПРОЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ СЕРЕД РІЗНОВІКОВИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

О.В. Ігнаткіна, І.Д. Федько, Н.В. Лисенко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РЕЗЮМЕ

Протягом року в амбулаторних умовах велося спостереження за 76 хворими на хронічну серцеву недостатність (СН) II-III функціональних класів. Середній вік хворих був $67,3 \pm 8,6$ років. Середня тривалість СН $5,9 \pm 3,7$ року. СН була викликана різними формами хронічної ішемічної хвороби серця, артеріальною гіпертензією різного ступеню важкості та її сполученням.

Метою спостереження було вивчення ефективності впливу терапії СН еналаприла малеатом (ЕМ) та метопрололом (МТ) на клініко-гемодинамічні показники та варіабельність серцевого ритму (ВСР) для розробки пропозицій по її покращенню в залежності від віку пацієнта.

Результати показали, що зниження показників ВСР, що має місце з підвищенням віку хворих, при СН стає ще більшим. ЕМ є препаратом, що може покращувати клініко-гемодинамічні показники без залежності від віку пацієнта, а його позитивний вплив на ВСР проявляється більше серед хворих зрілого віку. В той час, як модулюючий вплив МТ відмічається серед усіх пацієнтів з СН без залежності від віку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, варіабельність серцевого ритму, вік, еналаприл, малеат, метопролол

THE INFLUENCE OF ENALAPRIL MALEAT AND METOPROLOL TREATMENT ON HEMODYNAMICS AND HEART RATE VARIABILITY INDECESES AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN DIFFERENT AGES GROUP

O.V. Ignatkina, I.D. Fedko, N.V. Lysenko

V.N. Karazin Kharkiv National University

SUMMARY

During 1 st year in polyclinic 76 patients with chronic heart failure (HF) II-III FC were observed. Mean age of patients $67,3 \pm 8,6$ years-old and they had a HF during $5,9 \pm 3,7$ years. Various forms of chronic ischemic disease, arterial hypertension and its combination were reason of HF. The point of investigation was to study the efficiency in HF influence on its treatment by HF by enalapril maleat (EM) and metoprolol (MT) on hemo-

dynamics parameters and heart rate variability (HRV) among patient groups of different ages. The results we achieved, show, that the decrease of HRV parameters, caused by aging, is growing with HF appearance. EM is a medicine able to increase hemodynamical parameters without dependence of patient's age, and its positive influence on HRV shown most among middle-aged persons. The modelling influence of MT shown between all of the patients with HF not depending of their age

KEY WORDS: chronic heart failure, heart rate variability, age, metoprolol, enalapril maleat