

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. В.Н.КАРАЗІНА

На правах рукопису

Ісаєва Ганна Сергіївна

УДК: 616.12 008.313.2 005

**Зміни вегетативної регуляції серцевої діяльності та результати  
терапії артеріальної гіпертензії блокаторами  $\beta$ -адренергічних  
рецепторів на поліклінічному етапі**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Яблучанський Микола Іванович  
доктор медичних наук, професор

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ), незважаючи на велику кількість досліджень, залишається захворюванням, що найбільш часто зустрічається в індустріально розвинених країнах світу є окремим предиктором ризику серцево-судинних фатальних і нефатальних катастроф (Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко, 2001). В Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення на 1999 рік склав 40,4% для чоловіків та 27,5% для жінок (Ю.М.Сіренко, 2002). Велика кількість багатоцентрових клінічних досліджень довела ефективність терапії АГ у зниженні фатальних і нефатальних ускладнень цього захворювання (J.A.Nicollat, 2000; G.Leonetti et al, 2002).

Серед препаратів першої лінії терапії АГ блокатори  $\beta$ -адренорецепторів представляють групу препаратів, яка часто використовується в сучасній клініці (М.Г.Глезер, 2000; J.Wikstar, 1991; W.Carlson, 1999). Особливою рисою препаратів цієї групи є як їх вплив на тривалість життя так і здатність покращувати якість життя пацієнтів з АГ. Наведені ефекти блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів тісно пов'язані з тим, що вони змінюють стан вегетативної регуляції серцевої діяльності (ВР) пацієнтів.

Для вивчення цих взаємозв'язків використовують різноманітні методи дослідження, але одне з перших місць посідає спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму (СА ВСР) (G.Manicia et al, 1998; M.Malik, 1998). Багато робіт показали існування прямого зв'язку між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) та змінами ВР серцевої діяльності, доведено прогностичну значущість методу, вивчено зміни ВР серцевого ритму під впливом терапії (Н.И.Яблучанский и А.В.Бильченко, 1999; Т.Н. Makikallio, 2001). У роботі Forsland було показано, що під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів підвищується загальна потужність спектра серцевого ритму. Атенолол і метопролол викликали підвищення загальної потужності спектра серцевого ритма за рахунок усіх діапазонів як у пацієнтів з АГ, так і в нормотоніків (L.Forsland, 2002). Показано, що загальна потужність спектра серцевого ритма під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів зростає за рахунок високо частотного діапазону, що відображує активність парасимпатичної системи (B.Silk et al, 1998). При цьому зростання парасимпатичної активності зберігається за умови фармакологічної стимуляції симпатичної системи (B.Silk et al, 1997). Підвищення парасимпатичної активності при терапії  $\beta$ -адреноблокаторами також виявлено в дослідженні К.М. Амосової (2000). Нојgaard та співавт. показали, що ефект  $\beta$ -адреноблокаторів спостерігається вже після гострої фармакологічної проби з препаратом та зберігається під час тривалої терапії (M.V.Noјgaard, 1998). Встановлено зв'язок між змінами СА

ВСР, ефективністю терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів і тривалістю життя пацієнтів (F.Weber et al, 1999; R.S.Vesalainen, 1998). Зростання спектральних показників ВСР під впливом терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів розглядається багатьма авторами як позитивна прогностична ознака перебігу серцево-судинних захворювань (M.Malik, 1998, R.Sinnreich, 1998; E.K.Kerut, 1999).

Незважаючи на те, що вивченню впливу блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на стан ВР серцевої діяльності присвячується чимало досліджень, багато аспектів цієї проблеми не розглядалися. Невивченим залишається те, яку роль відіграє первинний стан ВР серцевої діяльності для прогнозування ефективності терапії, не сформовано ознаки типів ВР серцевої діяльності найбільш чутливі до терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, не досліджувалися зв'язки між змінами ВР серцевої діяльності та показниками якості життя у пацієнтів з АГ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано відповідно до теми науково-дослідної роботи факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім.В.Н.Каразіна „Функціональні проби та інтеграція дослідження варіабельності серцевого ритму” (номер державної реєстрації 0100U003327), що входить у координаційний план пріоритетних напрямків наукових досліджень, затверджений Міністерством освіти і науки України.

**Метою** дослідження є підвищення ефективності терапії артеріальної гіпертензії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів на підставі встановлення зв'язку між станом вегетативної регуляції, гемодинамічними параметрами та показниками якості життя пацієнтів.

**Основні завдання дослідження.**

1. Виділення типів реакцій вегетативної регуляції серця на прийом блокаторів  $\beta$  – адренорецепторів у гострій фармакологічній пробі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
2. Встановлення закономірностей зміни гемодинамічних параметрів й показників якості життя під впливом терапії метопрололом, небівололом й карведилолом в залежності від типу реакції вегетативної регуляції на прийом блокаторів  $\beta$  – адренорецепторів у гострій фармакологічній пробі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
3. Встановлення закономірностей зміни показників вегетативної регуляції серцевого ритму під впливом терапії метопрололом залежно від початкової реакції вегетативної регуляції у гострій фармакологічній пробі.
4. Встановлення закономірностей зміни показників вегетативної регуляції серцевого ритму під впливом терапії небівололом залежно від початкової реакції вегетативної регуляції у гострій фармакологічній пробі.

5. Встановлення закономірностей зміни показників вегетативної регуляції серцевого ритму під впливом терапії карведилолом в залежності від початкової реакції вегетативної регуляції у гострій фармакологічній пробі.
6. Виділення факторів, що мають найбільший вплив на зміни вегетативної регуляції серця при терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів.

*Об'єкт дослідження:* хворі на артеріальну гіпертензію.

*Предмет дослідження:* спектральні показники варіабельності серцевого ритму, показники якості життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та їх зміни під впливом терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів з різними фармакологічними характеристиками; ефекти блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на спектральні показники варіабельності серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі й під час тривалої терапії.

*Методи дослідження.* Використано клінічні та інструментальні методи дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму). Лабораторні методи включали визначення рівня загального холестерину, клінічний аналіз крові та сечі. Якість життя пацієнтів оцінювали за відповідним питальником. Оцінку результатів дослідження проводили параметричними й непараметричними статистичними методами.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше встановлено два типи реакцій ВР серцевої діяльності на гіпотензивну терапію  $\beta$ -адреноблокаторами. Реакції ВР серця виявляють себе підвищенням чи зниженням загальної потужності спектра серцевого ритму ще в гострій фармакологічній пробі та зберігаються при проведенні тривалої терапії.

Уперше встановлено, що ступінь нормалізації гемодинамічних параметрів і підвищення показників якості життя пацієнтів під впливом терапії метопрололом, небівололом та карведилолом залежить від первинної реакції загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі.

Встановлено, що метопролол і небіволол справляють більший вплив на гемодинамічні показники та показники якості життя пацієнтів з підвищенням загальної потужності спектра серцевого ритму, тоді як карведилол має більш значний вплив на ці показники у пацієнтів зі зниженням загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі.

Уперше встановлено, що зміни ВР серця під впливом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів залежать від реакції загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі.

Доведено, що механізм дії  $\beta$ -адреноблокаторів значно ширший і не обмежується пригніченням симпатичної активності при АГ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати дозволяють прогнозувати ефективність антигіпертензивної терапії та виявляти групи пацієнтів первинно високо чутливі до терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів ще до початку тривалої терапії за допомогою методу

аналізу варіабельності серцевого ритму. Особливе практичне значення має використання питальників якості життя для оцінки ефективності терапії.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджені та використовуються в лікувальних закладах м. Харкова: поліклініці №6 Московського району, Центральній клінічній лікарні №5, поліклініці №10 Київського району, Центральній клінічній лікарні №8, а також використовуються як навчальних матеріал на кафедрах внутрішніх хвороб факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна та Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Усі частини наукового дослідження виконано особисто дисертантом. Самостійно проводився підбір і клінічне обстеження пацієнтів, електрофізіологічне дослідження, включаючи запис та аналіз електрокардіограм і варіабельності серцевого ритму, ехокардіографічне дослідження серця й нирок, опитування пацієнтів та аналіз показників якості життя. Самостійно проводилася математична та статистична обробка даних. Особисто проведено узагальнення отриманих результатів, формування висновків.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи апробовано на IV Республіканській науково-практичній конференції «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов» (Харків, 2002), конференції молодих учених ХДМУ «Медицина третьего тысячелетия» (Харків 2001), конференції молодих учених ХДМУ (Харків, 2002), науково-практичній конференції «Лекарства-человеку», IX Російському конгресі «Человек и лекарство» (Москва, 2002), конференції „Cardiostim 2002” (Санкт-Петербург, 2002), конференції «Лекарства – человеку» (Харків, 2001).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 8 журнальних статей, рекомендованих ВАК України.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація загальним обсягом 128 сторінок і складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (28 джерел українських та російських, 135 джерела іноземних видань). Дисертація ілюстрована 20 таблицями та 20 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведено на 122 пацієнтах з есенціальною артеріальною гіпертензією, які зверталися в поліклініку №6 Московського району м. Харкова за період з 1999 по 2001 р. Із них 55 чоловіків та 67 жінок у віці  $57 \pm 11,4$  року, із тривалістю захворювання

9,8±6,9 року. У дослідження не включалися пацієнти, які перенесли інфаркт міокарду менш, що мають синдром стабільної стенокардії, цукровий діабет, ожиріння III-IV ступеня, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, пацієнти з верифікованими вторинними гіпертензіями. Середній артеріальний тиск (АТ) в анамнезі був 165,5±16,9/102,1±8,5 мм рт.ст. До контрольної групи увійшли 17 практично здорових добровольців відповідного віку, які не страждали на АГ та інші захворювання.

До початку обстеження пацієнти протягом 48 годин не приймали кави, алкоголю та медичних препаратів. Усі функціональні та клініко-лабораторні дослідження проводилися в першій половині дня, натщесерце. АТ визначався за методом Короткова в положенні сидячи. Внутрішньосерцеву гемодинаміку вивчали методом ехокардіографії з визначенням кінцеводіастолічного й кінцевосистолічного розмірів, товщини стінок і фракції викиду лівого шлуночка.

До початку лікування та після 1 місяця терапії проводили аналіз якості життя пацієнтів за допомогою шкали Ferrans & Power – кардіологічна версія III. Визначали загальний індекс якості життя, індекс здоров'я, індекс соціального та психологічного статусу й рівень задоволення родиною і близькими.

ВСР вивчали за допомогою сертифікованої комп'ютерної діагностичної системи «Cardiolab 2000». Для аналізу ВСР реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні протягом 7 хвилин у базальних умовах (положення лежачи при вільному диханні), та 7 хвилин після проведення активного тилт-тесту. Аналізували середні 5 хвилин 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ. Спектральний аналіз проводили за допомогою швидкого перетворювання Фур'є. Вивчалися такі показники:

- загальна потужність спектра (TP – total power) у діапазоні від 0 до 0,40 Гц на  $\text{мс}^2$ ;
- потужність спектра в області дуже низьких частот (VLF – very low frequency) у діапазоні від 0,0033 до 0,05 Гц ( $\text{мс}^2$ );
- потужність спектра в області низьких частот (LF – low frequency) у діапазоні від 0,5 до 0,40 Гц ( $\text{мс}^2$ );
- потужність спектра в області високих частот (HF – high frequency) у діапазоні від 0,15 до 0,40 Гц ( $\text{мс}^2$ );
- симпато/парасимпатичний баланс LF/HF (безрозм.).

На рис. 1 представлені результати спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у пацієнта М., 47 р. з помірною артеріальною гіпертензією II ст., СН II ф.к., I ст. до початку терапії.

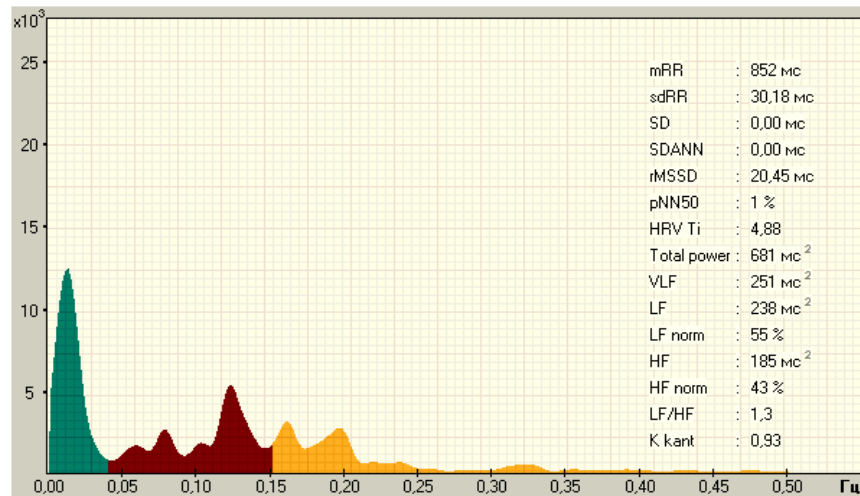


Рис. 1. Спектрограма. Зліва направо різними кольорами представлені діапазони дуже низьких (VLF), низьких (LF) та високих частот (HF) ВСР.

Терапія АГ проводилася з використанням трьох  $\beta$ -адренорецепторів. У групі 1 призначали кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор 2-го покоління – метопролол („Корвітол”, Berlin-Chemie, Німеччина), у групі 2 – високо кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор 3-го покоління з NO стимулюючою активністю – небіволол („Небілет” Berlin-Chemie, Німеччина), у групі 3 – некардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор 3-го покоління з  $\alpha$ -блокуючим ефектом – карведилол („Кориол”, KRKA, Словенія). Група 1 склала 43 пацієнти, група 2 – 37 пацієнтів і група 3 – 42 пацієнта. В усіх групах блокатори  $\beta$ -адренорецепторів призначали на фоні первинного прийому гідрохлортіазиду 25 - 50 мг на добу.

Зміни АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), ехокардіографічні показники та параметри ВСР у групах вивчали залежно від реакції ТР у гострій фармакологічній пробі (ГФП). Для цього проводили аналіз ВСР у горизонтальному положенні, після цього пацієнти приймали медичний препарат залежно від групи: метопролол – 25 мг, карведилол – 12,5 мг, небіволол – 5 мг. Повторно аналіз ВСР проводили через 90 хвилин після прийому препарату. За результатами змін ТР у ГФП у кожній групі було визначено 2 підгрупи – із зниженням та підвищенням ТР. У кожній підгрупі оцінювали окремо клініко-анамнестичні показники, ехокардіографічні показники, показники якості життя, параметри СА ВСР.

Для статистичної обробки результатів використовували параметричну та непараметричну статистику. Для аналізу факторів, що визначають зміни ВР серцевого ритму після тривалої терапії за всіма групами обстежених було використано дисперсійний аналіз за методом Фішера. Для обробки даних використовувалася програма SPSS 10.0 для Windows.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Клінічна ефективність блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів метопрололу, небівололу і карведилолу у хворих на АГ, їх вплив на якість життя пацієнтів та функціональні показники системи кровообігу досліджувалися й аналізувалися залежно від типу ВР серцевого ритму, що визначався в ГФП з кожним окремим препаратом до початку лікування. Після проведення ГФП у кожній групі пацієнтів було виділено по дві підгрупи, відповідно, з двома типами реакцій ТР - зниженням (підгрупа 1) та підвищенням (підгрупа 2). Первинно обидві підгрупи в усіх групах терапії за клініко-анамнестичними показниками достовірно статистично не відрізнялися між собою (табл.1).

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з АГ до початку терапії в підгрупах з пониженням (підгрупа 1) та підвищенням (підгрупа 2) загальної потужності спектру серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів

Показники	Метопролол		Небіволол		Карведилол		
	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 24	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 18	підгрупа 1 n = 22	підгрупа 2 n = 20	
Вік, роки	60,3±7,6	56,8±10,7	55,5±13,6	50,6±8,4	49±11,1	51,2 ± 9	
Тривалість АГ, роки	10,3±6,3	11,3±8,6	8,9±2,7	6,6±5,5	15,2 ± 7,2	17 ± 4,2	
Ступінь АГ, абсолютна кількість (%)	I	3 (16%)	3 (13%)	7 (37%)	5 (28%)	4 (18%)	2 (10%)
	II	9 (47%)	7 (29 %)	8 (42%)	9 (50%)	12 (55%)	13 (65%)
	III	7 (37%)	14 (58%)	4 (21%)	4 (22%)	6 (27%)	5 (25%)
Стадія АГ, абсолютна кількість (%)	I	2 (10%)	4 (17 %)	9 (47 %)	4 (22%)	10 (45%)	9 (45%)
	II	14 (74%)	15 (62%)	6 (32%)	10 (56%)	7 (32%)	5 (25%)
	III	3 (16%)	5 (21%)	4 (21%)	4 (22%)	5 (23%)	6 (30%)
СН II–III ф.к., абсолютна кількість (%)	7 (37%)	12 (50%)	7 (37%)	8 (44%)	7 (32%)	7 (35%)	

Примітка: n - кількість пацієнтів у підгрупі, ступінь – I – м'яка АГ, II – помірна АГ, III – важка АГ.

Терапія виявилась ефективною в усіх трьох групах, але в кожній підгрупі було виділено та окремо проаналізовано ступінь змін АТ, ЧСС, показників якості життя і ВСР. Особливе значення мав той факт, що реакції ВР серцевого ритму, з'явившись уперше в ГФП, зберігалися під час тривалої терапії. Аналіз наведених показників у підгрупах дозволив виділити характерні особливості підгруп з різними ТР у ГФП.



У групі 1, яка отримувала терапію метопрололом, зниження АТ і ЧСС спостерігалось під впливом препарату на висоті ГФП. У підгрупі 1 САТ знизився на 15%, ДАТ – на 9,5% і ЧСС – на 12%. У підгрупі 2 ці показники знизилися на 17%, 14% і 10% відповідно. Терапія супроводжувалася подальшим зниженням АТ і ЧСС, та ці зміни були більш виразними в підгрупі 2. Так, якщо в підгрупі 1 відбувалося зниження САТ на 26,2%, ДАТ на 20,4% і ЧСС на 18,2%, то в підгрупі 2 ці показники знизилися на 27,4%, 26,5% і 23,6% відповідно.

Таблиця 2

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму до початку терапії в підгрупах хворих на АГ з пониженням (підгрупа 1) та підвищенням (підгрупа 2) загальної потужності спектру серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів

Показники ВСР, проценти		Метопролол		Небіволол		Карведилол		конт- рольна група
		підгруп а 1 n = 19	підгрупа 2 n = 24	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 18	підгрупа 1 n = 22	підгрупа 2 n = 20	
TP, мсек <sup>2</sup>	25%	594,5	948,0	278,0	470,0	513,0	688,0	1039,0
	50%	887,0*	1790,0*	761,5**	753,5**	1211,0*	853,0*	2497,0
	75%	1865,0	1154,0	1411,5	1928,5	5681,5	1076,0	3951,0
VLF, мсек <sup>2</sup>	25%	462,5	479,0	145,5	194,0	323,0	288,0	287,0
	50%	632,5	842,0	407,0*	310,0*	664,0*	493,0*	848,5
	75%	241,5	584,0	699,0	376,0	1276,0	718,0	944,0
LF, мсек <sup>2</sup>	25%	303,0	222,0	57,0	119,5	127,0	125,0	569,3
	50%	147,5**	473,0**	92,0**	179,5**	260,0**	187,0**	911,5
	75%	99,5	281,0	374,5	263,0	2599,5	296,0	977,1
HF, мсек <sup>2</sup>	25%	92,5	182,0	48,5	45,5	220,0	60,0	293,5
	50%	136,5**	350,0**	87,5**	233,0*	139,0**	132,0*	737,5
	75%	120,5	201,0	435,0	1395,0	64,0	418,0	3112,0

Примітка: n - кількість пацієнтів в підгрупах; \* - показники у групі спостереження вірогідно відрізняються від показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\* - показники у групі спостереження вірогідно відрізняються від показників контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

При аналізі ехокардіографічних показників у підгрупах 1 і 2 не виявлено вірогідної статистичної різниці. Виявлені ознаки гіпертрофії стінок лівого шлуночка. Зміни всіх ехокардіографічних показників після проведеного лікування перебували в рамках помилки методу.

СА ВСР у групі, яка отримувала терапію метопрололом, до початку лікування не виявив достовірної статистичної різниці між підгрупами пацієнтів з АГ за співвідношенням спектральних компонент, але обидві підгрупи пацієнтів з АГ мали вірогідно більш низькі спектральні показники ВСР, ніж група контролю (табл.2)

У таблиці 3 представлені зміни спектральних показників після терапії, знак "-" відображає напрямок реакції. У підгрупі 1 спостерігалось статистично вірогідне зниження ТР ( $p < 0,05$ ) за рахунок змін у потужностях VLF ( $p < 0,05$ ) та LF ( $p < 0,001$ ) діапазонів (табл.3). При цьому відзначалася тенденція до зростання потужності HF діапазону. Зміни симпато/парасимпатичного балансу (СПБ) характеризувалися підвищенням активності парасимпатичної системи. У підгрупі 2 спостерігалось зростання ТР за рахунок всіх спектральних діапазонів. СПБ у цій підгрупі також змістився в бік підвищення активності парасимпатичної системи, але ці зміни, як і в підгрупі 1, не мали вірогідної статистичної різниці.

Таблиця 3

Ступінь змін спектральних показників варіабельності серцевого ритму (%) в підгрупах хворих на АГ з пониженням (підгрупа 1) та підвищенням (підгрупа 2) реакцією ТР у гострій фармакологічній пробі за результатами лікування блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів

Показники ВСР		Метопролол		Небіволол		Карведилол	
		підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 24	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 18	підгрупа 1 n = 22	підгрупа 2 n = 20
ТР, мс <sup>2</sup>	ГФП	- 34,3*	88,8**	- 30,7*	38,5*	- 21,5*	66,2*
	терапія	- 45,6*	21,7	- 7,2	67,2*	- 52,5*	5,8
VLF, мс <sup>2</sup>	ГФП	- 49,5*	75,8**	29,5	-14,2	- 35,9	2,0
	терапія	- 61,8*	21,9*	52,1	-7,4	- 44,3	9,5
LF, мс <sup>2</sup>	ГФП	- 51,5*	113,1**	- 4,3	49,2*	- 21,9	25,7*
	терапія	- 67,3**	26,6*	7,6	30,7*	- 63,8*	87,0*
HF, мс <sup>2</sup>	ГФП	47,8	92,3**	91,9**	- 45,1*	- 36,8	42,4*
	терапія	30,4	10,4	90,8**	54,9*	- 70,9**	31,3*

Примітка: n - кількість пацієнтів в підгрупах; \* - вірогідні зміни показників у порівнянні з даними до початку терапії ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідні зміни показників у порівнянні з даними до початку терапії ( $p < 0,001$ ).

До початку терапії реакція на активний тилт-тест в обох підгрупах пацієнтів, які отримували метопролол, характеризувалася підвищенням ТР і

LF/HF і достовірно відрізнялася від реакції в контрольній групі. Вже після ГФП відзначається зниження TP при активному тилт-тесті. Зниження TP після одного місяця терапії стає в обох групах ще більш значним. Реакція LF/HF на активний тилт-тест до початку терапії відображає гіперсимпатотонічну реакцію. Після ГФП та проведеної терапії зміни LF/HF в активному тилт-тесті відповідають нормотонічній реакції.

Терапія протягом 1 місяця приводила до зростання загального індексу якості життя, зумовленого статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зростанням індексу здоров'я та індексу, що відображає психологічний статус.

У групі 2, яка отримувала терапію небівололом, не було знайдено вірогідно значущих відмінностей між підгрупами 1 і 2 (табл.1). Після проведення ГФП не спостерігалось статистично достовірних змін АТ, але після терапії протягом місяця небіволол достовірно знижував АТ в обох підгрупах ( $p < 0,05$ ). Так, після тривалої терапії САТ у підгрупі 1 знизився на 20,04% і в підгрупі 2 на 27,3%, зміни ДАТ склали 24,4% та 29,5% відповідно. Тенденція до зниження ЧСС спостерігалася вже після ГФП із препаратом і була більш вираженою в підгрупі 2. Так, у підгрупі 1 ЧСС знизилася на 3,04% та в підгрупі 2 на 6,1%, але ці зміни не мали статистично достовірного ефекту. Після проведеної терапії ЧСС достовірно знизилась у підгрупі 1 на 14,45% та в підгрупі 2 на 18,2%.

Зміни ехокардіографічних показників у групі 2 були подібними до змін у групі 1 та після проведеної терапії перебували в межах помилки вимірювання.

До початку терапії в підгрупах 1 і 2, які отримували терапію небівололом, загальна потужність спектра нижча, ніж у контрольній групі, при цьому в підгрупі 1 спостерігається переважання потужності домену VLF регуляції порівняно з підгрупою 2 та контрольною групою (табл.2).

Після 1 місяця терапії в підгрупі 1 відбувається зниження TP. При цьому спостерігається перерозподіл складових потужностей спектральних діапазонів. Потужність спектра в діапазоні VLF і LF зростає, а потужність HF достовірно зростає ( $p < 0,001$ ). У підгрупі 2 спостерігається подальше зростання TP, зумовлено статистично достовірним зростанням LF і HF ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається тенденція до зниження потужності VLF. СПБ у підгрупі 1 достовірно не змінювався, тоді як в підгрупі 2 відбувалося його зміщення в бік більшої парасимпатичної активності.

Як і в попередній групі, до початку терапії спостерігалось заростання TP та LF/HF в обох підгрупах при проведенні активного тилт-тесту, що відображає гіперсимпатичну реакцію ВР серцевого ритму. Після ГФП активація LF під час активного тилт-тесту зменшується в обох підгрупах. Після місяця терапії активація LF у підгрупі 1 стає ще менш значною, тоді як у підгрупі 2 активація LF дещо зростає.

Після проведеної терапії в групі 2 відбувається зростання загального індексу якості життя, зумовленого достовірним зростанням індексу здоров'я та індексу, що відображає психологічний статус ( $p < 0,001$ ).

При аналізі клініко-анамнестичних даних у підгрупах пацієнтів, які отримали терапію карведилолом, не виявлено достовірної різниці між підгрупами з різними реакціями ТР у ГФП, але відзначається тенденція до більш важкого перебігу захворювання в підгрупі 1.

Зниження АТ та ЧСС у підгрупах пацієнтів з АГ уперше стало спостерігатися вже після ГФП. У підгрупі 1 САТ, ДАТ та ЧСС знизилися на 11,7%, 16,3% і 7,2%, у підгрупі 2 ці показники знизилися на 14,4%, 4%, 7,02% відповідно. Терапія супроводжувалася подальшим зниженням АТ та ЧСС. У підгрупі 1 за результатами проведеного лікування САТ, ДАТ і ЧСС знизилися на 30,2%, 18,1% і 20,2%, та в підгрупі 2 ці показники зменшилися на 22,4%, 4% і 21,1% відповідно.

При аналізі ехокардіографічних показників у підгрупах 1 і 2 не виявлено статистично достовірної різниці між даним до початку та після проведеного лікування. В обох підгрупах спостерігалися ознаки гіпертрофії стінок лівого шлуночка.

До початку терапії вірогідної різниці між підгрупами пацієнтів з АГ за співвідношенням внесків спектральних діапазонів не виявлено, але обидві підгрупи пацієнтів з АГ мали значно менші спектральні показники ВСР ( $p < 0,05$ ), ніж група контролю.

Після 1 місяця терапії ТР у підгрупі 1 знизилася ( $p < 0,05$ ) за рахунок усіх складових спектра серцевого ритму, але у більшій мірі за рахунок HF діапазону ( $p < 0,001$ ). Зниження ТР супроводжувалося змінами у внесках частотних діапазонів. Внесок VLF збільшився, тоді як внески LF і HF знизилися. У підгрупі 2 потужність ТР зросла за рахунок зростання LF і HF ( $p < 0,05$ ) діапазонів спектра серцевого ритму.

До початку терапії реакція на активний тилт-тест в обох підгрупах пацієнтів характеризувалася підвищенням ТР і LF/HF та вірогідно відрізнялася від реакції в контрольній групі. Після ГФП спостерігається рівнозначне зниження ТР при активному тилт-тесті. Після одного місяця терапії зниження ТР стає ще більшим в обох групах, але ці зміни більш значні в підгрупі 1, ніж у підгрупі 2. Зміни LF/HF до початку терапії в активному тилт-тесті відображають гіперсимпатотонічну реакцію. Після ГФП та проведеної терапії зміни LF/HF в активному тилт-тесті відповідають нормотонічній реакції. Хоча після 1 місяця терапії нормотонічна реакція в підгрупах зберігається, активація LF в обох підгрупах зростає порівняно з реакцією LF після ГФП.

Незважаючи на те, що метопролол, небіволол і карведилол були ефективні в зниженні АТ та ЧСС, ступінь змін цих показників у підгрупах з пониженням та підвищенням ТР у ГФП відрізнялася (табл.4). Терапія метопрололом та небівололом приводила до рівнозначного зниження САТ у

підгрупах, тоді як терапія карведилолом приводила до більш значного зниження САТ у підгрупі 1. Метопролол і небіволол більшою мірою знижували ДАТ у підгрупі 2. Вплив на ДАТ був менш значний у карведилолу порівняно з метопрололом і небівололом, при цьому найменше зниження САТ було в підгрупі 2.

Результати дисперсійного аналізу підтвердили існування зв'язку між змінами ВР серцевого ритму під впливом терапії метопрололом, небівололом і карведилолом і такими факторами, як реакція ТР у ГФП, ступінь, стадія АГ, вікова категорія пацієнта та тип  $\beta$ -адреноблокатора (табл.5). Виявлено, що чинниками, які мали статистично вірогідний вплив на зміни ВР серцевого ритму після тривалої терапії стали: реакція ТР у гострій фармакологічній пробі та ступінь АГ. Не відіграють визначальної ролі для прогнозу змін ТР такі фактори, як стадія АГ, тип  $\beta$ -адреноблокатора та вікова категорія пацієнта.

Таблиця 4

Ступінь змін АТ, ЧСС (%) під впливом метопрололу, карведилолу й небівололу в підгрупах пацієнтів з підвищенням та зниженням ТР в ГФП з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів

Показники	Метопролол		Небіволол		Карведилол	
	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 24	підгрупа 1 n = 19	підгрупа 2 n = 18	підгрупа 1 n = 22	підгрупа 2 n = 20
САТ, мм.рт.ст	-26*	-27**	-25*	-27**	-30**	-22*
ДАТ, мм.рт.ст	-20*	-26,5**	-24*	-29*	-17*	- 4
ЧСС, уд.нахв.	-18*	-24*	-14*	-18*	-20*	-21*

Примітка: \* - показники вірогідно зменшилися порівняно з показниками до початку терапії ( $p < 0,05$ ); \*\* - показники вірогідно зменшилися порівняно з показниками до початку терапії ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5

Результати дисперсійного аналізу зв'язку між змінами ВР серцевого ритму та реакцією ТР у ГФП, ступенем, стадією АГ, віковою категорією пацієнта та типом  $\beta$ -адреноблокатора за результатами лікування АГ (F,p)

Фактори	ТР		LF		HF	
	F	p	F	p	F	p
реакція ТР у ГФП	4,72	0,003	6,025	0,004	7,746	0,005
ступінь АГ	0,101	0,904	1,024	0,366	0,827	0,444
тип $\beta$ -блокатора	0,048	0,983	3,128	0,033	1,404	0,255

стадія АГ	1,085	0,007	1,124	0,285	3,941	0,009
вікова група пацієнта	0,272	0,560	1,886	0,162	1,162	0,307

Примітка: F – критерій Фішера, p – вірогідність.

Таким чином, результати дослідження підтверджують ефективність блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, як препаратів першої лінії терапії АГ. Ефекти метопрололу, небівололу й карведилолу були пов'язані з первинним станом ВР серцевого ритму та його змінами в ГФП. При терапії метопрололом та небівололом більшої ефективності досягали у пацієнтів з підвищенням ТР у ГФП, а при терапії карведилолом більш значні позитивні зміни спостерігалися у пацієнтів, що мали зниження ТР в ГФП. Метопролол більш ефективний у випадку необхідності зниження симпато/парасимпатичного балансу і дозволяє досягти цього ефекту незалежно від типу реакції ТР у ГФП. Небіволол більше впливає на симпато/парасимпатичний баланс у пацієнтів, які мають підвищення ТР у ГФП. Карведилол не викликає вірогідних змін у симпато-парасимпатичному балансі й може використовуватися у пацієнтів з вихідним фізіологічним балансом у симпато/парасимпатичній регуляції. Одним з обмежень дослідження є те, що аналіз змін гемодинамічних параметрів, вегетативної регуляції й показників якості життя проводився тільки у пацієнтів, які показали спочатку чутливість до терапії блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів і результати дослідження не можуть бути поширені на всю популяцію пацієнтів, страждаючих на АГ. Використання ГФП дозволяє прогнозувати результати терапії бета-блокаторами ще до початку тривалої терапії у хворих на АГ, що має значення не лише для індивідуального підбору антигіпертензивного засобу, але й для покращення ефективності лікування АГ на поліклінічному етапі.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі вирішене актуальне науково-медичне завдання – подальше вдосконалення лікування хворих на артеріальну гіпертензію на підставі вивчення змін вегетативної регуляції серцевого ритму під впливом терапії блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів й дослідження зв'язку між геодинамічними показниками, показниками якості життя й типом вегетативної регуляції серцевого ритму.
2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією існує два типи реакцій вегетативної регуляції серцевого ритму на терапію блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів, які проявляють себе підвищенням або зниженням загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму. Названі реакції виявляються після одноразового прийому препарату і зберігаються під час тривалої терапії.

3. У пацієнтів, які мають підвищення загальної потужності спектру серцевого ритму у гострій фармакологічній терапії метопрололом і небівололом є більш ефективною за своїм впливом на показники артеріального тиску і якості життя та у пацієнтів із зниженням загальної потужності спектру серцевого ритму артеріальний тиск більшою мірою знижується під впливом терапії карведилолом. Вплив карведилолу на якість життя не залежить від реакції загальної потужності спектру серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі.
4. Метопролол у пацієнтів з підвищенням загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі викликає зростання потужностей всіх доменів спектру (VLF на 21,9%, LF на 26,6%,  $p < 0,05$  і HF на 10,4%), а у пацієнтів із зниженням загальної потужності спектра серцевого ритму відбувається зниження потужностей дуже низькочастотного (на 61,8%,  $p < 0,05$ ) і низькочастотного (67,35%,  $p < 0,001$ ) доменів і підвищення потужності високочастотного домену (30,4%,  $p < 0,05$ ).
5. Небіволол у пацієнтів з підвищенням загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі викликає зростання потужностей низько- й високочастотного доменів (LF на 30,7%, HF на 54,9,  $p < 0,05$ ) спектру і зниження потужності дуже низькочастотного домену (7,6%) і у пацієнтів із зниженням загальної потужності спектра серцевого ритму відбувається зниження потужності високочастотного (90,8%,  $p < 0,001$ ) домену і підвищенні потужності дуже низькочастотного й низькочастотного доменів (VLF на 52,1%,  $p < 0,05$ , LF на 7,6%).
6. Карведилол у пацієнтів з підвищенням загальної потужності спектра серцевого ритму в гострій фармакологічній пробі викликає зростання потужностей (VLF на 9,5%, LF на 87,0%,  $p < 0,001$ , HF на 31,3%,  $p < 0,05$ ), а у пацієнтів із зниженням загальної потужності спектра серцевого ритму в гострій фармакологічній пробі відбувається зменшення потужностей усіх доменів (VLF на 44,3%, LF на 63,8%,  $p < 0,05$ , HF на 70,9%,  $p < 0,001$ ) спектра серцевого ритму.
7. Виявлено, що напрямок реакції загальної потужності спектру серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі ( $p < 0,003$ ), значення потужності HF ( $p < 0,001$ ) і стадія захворювання ( $p < 0,007$ ) мають визначальне значення для оцінки змін вегетативної регуляції серцевого ритму при тривалій терапії.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано проводити вибір блокатора  $\beta$  – адренорецепторів для тривалого лікування артеріальної гіпертензії з урахуванням первинного стану вегетативної регуляції серцевого ритму пацієнта, який визначається за

допомогою методу спектрального аналізу змін ВСР в гострій фармакологічній пробі з препаратом.

2. У пацієнтів з підвищенням загальної потужності спектру серцевого ритму в гострій фармакологічній пробі рекомендовано використання метопрололу і небіволол для досягнення більшого зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.
3. У пацієнтів із зниженням загальної потужності спектру серцевого ритму в гострій фармакологічній пробі рекомендоване використання карведилолу для досягнення більшого зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.
4. Реакція загальної потужності спектра серцевого ритму у гострій фармакологічній пробі, потужність HF діапазону і стадія артеріальної гіпертензії можуть бути використані як фактори, які мають найбільший вплив на вегетативну регуляцію серцевого ритму під час терапії  $\beta$ -адреноблокаторами.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ісаєва Г.С., Яблучанський М.І. Регуляція кровообігу у квазістаціонарних кліно-ортостатичних реакціях до та після блокади бета-рецепторів і ренін-ангіотензинової системи. // Галицький лікарський вісник. – 2001. - №4 – С.53-55.

*Дисертантом забезпечено виконання клінічної частини роботи – обстеження пацієнтів, аналіз і статистична обробка даних, оформлення статті.*

2. Исаева А.С, Мележик Е.П., Бильченко А.В., Яблучанский Н.И. Влияние пропранолола на вариабельность сердечного ритма в острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев. // Лікарська справа. – 2002. – №2. – С.99-102.

*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки..*

3. Яблучанский Н.И., Исаева А.С. Нейрогуморальная регуляция и влияние препарата небилет (небивалол) на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией. // Украинский медицинский журнал.– 2002. – №4. – С.63-66

*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та обробка отриманих результатів, прийнята участь у написанні основних розділів статті.*

4. Melezhik Y.P., Isayeva A.S. The influence of individual features of heart rate vegetative regulation on neurohumoral and electrophysiological effects of propranolol. // Вісник харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія Медицина. – 2001. – №.523. – Вип. 2.– С. 54-59.



*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки.*

5. Исаева А.С. Влияние эналаприла малеата на вариабельность сердечного ритма в острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2001. – Вип. 2. – С. 43-48.

6. Исаева А.С., Яблучанский Н.И. Качество жизни – инструмент в оценке состояния здоровья и контроля лечения. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2002. – Вип. 3. – С. 90-94.

*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та обробка отриманих результатів, прийнята участь у написанні розділів статті: клінічна характеристика, результати та їх обговорення.*

7. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В., Ли Ин. Вариабельность ритма сердца и эффективность карведилола и гидрохлоротиазида в лечении артериальной гипертензии. // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С.115-119.

*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та обробка отриманих результатів, прийнята участь у написанні розділів статті: клінічна характеристика, результати та їх обговорення.*

8. Ли Ин, Исаева А.С., Яблучанский Н.И. Качество жизни и показатели вариабельности сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией. // Запорожский медицинский журнал. - № 1. – 2003. – с. 44-45.

*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки.*

9. Мележик Е.П., Исаева А.С. Эффекты малых доз приензепина у здоровых добровольцев в свете технологии спектрального анализа сердечного ритма. // збірник тез “Медицина третього тисячоліття”. Тези доповідей. – Харків 2001. – С.76.

*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки.*

10. Яблучанський Н.И., Исаева А.С. Нейрогуморальная регуляция и влияние медикаментозной терапии на качество жизни терапии артериальной гипертензии. // IX Российском национальном конгрессе „Человек и лекарство”. Тезисы доклада. – Москва, 2002. – С.532.

*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки.*

11. Исаева А.С., Мележик Е.П., Гавриляко Т.В., Курбарова Е.С. Влияние эналаприла малеата на нейрогуморальную регуляцию и ортостатические реакции у здоровых добровольцев. // “Медицина третього тисячоліття”. Тези доповідей. – Харків, 2001. – С.66-67.

*Дисертантом прийнята участь в написанні таких розділів статті, як результати дослідження та їх обговорення, висновки.*

12. Исаева А.С., Яблучанский Сравнительный анализ влияния карведилола и гидрохлортиазида на состояние нейрогуморальной регуляции и качество жизни больных артериальной гипертензией. // Материалы (тезисы докладов) IV научно-практической конференции „Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов” – Харьков, 2002 – С.157-158.

*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та обробка отриманих результатів.*

13. Исаева А.С., Бильченко А.В., Курбарова Е.Н. Нейрогуморальная регуляция в ходе терапии пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией блокаторами АПФ, бета-блокаторами и тиазидными диуретиками. // Материалы (тезисы докладов) IV научно-практической конференции «Лекарства-человеку» - Харьков, 2001. - Том XV. - № 1-2. - С. 22-24.

*Дисертантом забезпечено виконання клінічної частини роботи – обстеження пацієнтів, аналіз і статистична обробка даних.*

## АНОТАЦІЯ

Исаева Г.С. Зміни вегетативної регуляції серця та результати терапії артеріальної гіпертензії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів на поліклінічному етапі. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України й Інститут гастроентерології АМН України, 2004.

Дисертацію присвячено дослідженню можливостей підвищення якості терапії артеріальної гіпертензії на підставі встановлення зв'язку між станом регуляції серця, гемодинамічними параметрами, показниками якості життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Підтверджено високу ефективність метопрололу, небівололу та карведилолу в лікуванні артеріальної гіпертензії. Встановлено існування двох типів реакцій ВР серцевого ритму на гіпотензивну терапію блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, які проявляють себе підвищенням або зниженням загальної потужності спектра ВСР. Ці реакції з'являються на висоті гострої фармакологічної проби та зберігаються після тривалої терапії. Показано, що ефективність терапії артеріальної гіпертензії має зв'язок з первинним станом ВР серцевого ритму пацієнта до початку терапії. Виявлено взаємозв'язки між станом ВР серцевого ритму пацієнтів та покращенням якості життя під впливом терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів. Встановлено, що для прогнозування змін ВР серцевого ритму під час терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів найбільш важливе

значення має реакція загальної потужності спектра ВСР у гострій фармакологічній пробі та стадія артеріальної гіпертензії.

Дослідження підтверджує існування індивідуальної чутливості ВР серцевого ритму до терапії блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів та дозволяє рекомендувати застосування технології спектрального аналізу ВСР у прогнозуванні ефективності терапії артеріальної гіпертензії на поліклінічному етапі лікування.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, вегетативна регуляція, варіабельність серцевого ритму, якість життя.

### АННОТАЦІЯ

Исаева А.С. Изменение вегетативной регуляции сердца и результаты терапии артериальной гипертензии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов на поликлиническом этапе. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МОЗ Украины и Институт гастроэнтерологии АМН Украины, г. Днепропетровск, 2004

Диссертация посвящена исследованию возможностей повышения качества терапии артериальной гипертензии на основе установления связей между состоянием вегетативной регуляции, гемодинамическими параметрами, показателями качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией. Обследовано 122 пациента среди них 55 мужчин и 67 женщин в возрасте  $57 \pm 11,4$  года, со средней продолжительностью заболевания  $9,8 \pm 6,9$  лет. Подтверждена высокая эффективность метопролола, небиволола и карведилола в лечении артериальной гипертензии. Для анализа изменений вегетативной регуляции использован метод спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Использован анализ средних 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Анализ вариабельности сердечного ритма проводился до начала терапии, после острой фармакологической пробы с препаратом и через месяц терапии. Для анализа показателей качества жизни пациентов использован опросник Ferrance&Power. Показатели качества жизни пациентов оценивались до начала терапии и через один месяц проведенной терапии.

Показано, что изменения вариабельности сердечного ритма отмечаются уже после однократного приема блокатора  $\beta$ -адренергических рецепторов. На основании анализа спектральных показателей вариабельности сердечного ритма выявлено два типа реакций вегетативной регуляции на гипотензивную терапию блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов.

Данные реакции заключаются в повышении или понижении общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма, проявляются после однократного приема препарата (острой фармакологической пробы) и сохраняются при длительной терапии артериальной гипертензии. Показано, что улучшение качества жизни при терапии метопрололом, небивололом и карведилолом происходило преимущественно за счет роста индекса здоровья. Выявлено, что результаты терапии артериальной гипертензии имеют связь с первоначальным состоянием вегетативной регуляции пациента до начала терапии. Выявлены взаимосвязи между состоянием вегетативной регуляции пациента и улучшением качества жизни в ходе терапии. Установлено, что наиболее определяющее влияние на изменения вегетативной регуляции в ходе терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов имеет реакция общей мощности вариабельности сердечного ритма в острой фармакологической пробе, изначальное значение высокочастотного домена общей мощности спектра и стадия артериальной гипертензии.

Исследование подтверждает существование индивидуальной чувствительности вариабельности сердечного ритма к терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов и позволяет рекомендовать метод анализа вариабельности сердечного ритма для анализа изменений вегетативной регуляции в ходе терапии артериальной гипертензии на поликлиническом этапе терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма, качество жизни.

### ANNOTATION

Isayeva A.S. Changes of vegetative regulation of heart and the results of the therapy of hypertension with blockers of  $\beta$ -adrenoreceptores in ambulatory practice. – Manuscript.

Dissertation for a Candidate's of Medical Sciences degree by specialty 14.01.11 – Cardiology. – Dnepropetrovsk State Medical Academy and Gastroenterology Institute, Dnepropetrovsk, 2004

The aim of the study was to investigate the relation between the efficacy of the therapy with blockers of beta-adrenoreceptores and initial state of heart vegetative regulation in patients with hypertension. Method of spectral analysis of heart rate variability was used to assess the state of vegetative regulation of heart. The changes of the state of heart regulation, hemodynamic parameters and quality of life indexes were examined. It was shown that metoprolol, nebivolol and carvedilol were highly efficient in hypertension treatment. According to changes of total power of heart rate variability after acute pharmacological tests patients were divided into two subgroups. First subgroup characterized by increase of total

power and in the second subgroup total power decreased. These reactions were observed immediately after first intake of single dose of beta-adrenoblockers and the types of reaction were kept during the long-term therapy. It was shown that efficacy of the therapy of hypertension and quality of life changes linked with initial state of the heart regulation. It was revealed that changes of the regulation during therapy could be predicted by the reaction of total power in acute pharmacological test and by the study of hypertension.

The study confirms existing of individual sensitivity of the heart regulation to  $\beta$  – blockers therapy and proved that the method of spectral analysis of heart rate variability can be used in clinical management of the patient with hypertension.

**Key words:** hypertension, blockers of  $\beta$  – receptors, vegetative regulation, heart rate variability, quality of life.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВР	– вегетативна регуляція серцевого ритму
ГФП	– гостра фармакологічна проба
ІХС	– ішемічна хвороба серця
СА ВСР	– спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму
СПБ	– симпато/парасимпатичний баланс
ЧСС	– частота серцевих скорочень
HF	– потужність спектра в діапазоні високих частот
LF	– потужність спектра в діапазоні низьких частот
LF/HF	– симпато/парасимпатичний баланс
TP	– загальна потужність спектра серцевого ритму
VLF	– потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот