

ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

А.Р. Киселев^{1*}, В.И. Гриднев¹, А.С. Караваев², О.М. Посненкова¹, В.А. Шварц¹, В.И. Пономаренко³, М.Д. Прохоров³, Б.П. Безручко²

¹ Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141.

² Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий; 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83.

³ Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38

Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела

А.Р. Киселев^{1*}, В.И. Гриднев¹, А.С. Караваев², О.М. Посненкова¹, В.А. Шварц¹, В.И. Пономаренко³, М.Д. Прохоров³, Б.П. Безручко²

¹ Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141.

² Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий; 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83.

³ Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38

Цель. Изучить влияния карведилола и метопролола на вегетативную регуляцию сердца и микроциркуляторного русла (МЦР) у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени и избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. В исследование включили 25 больных АГ 1-2-й степени в возрасте 51±8 лет. Регистрация колебаний вариабельности сердечного ритма (ВСР) в диапазоне 0,1 Гц и кровенаполнения МЦР производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании продолжительностью каждого этапа пробы 10 мин. Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВСР в высокочастотном и низкочастотном диапазонах.

Результаты. Карведилол и метопролол оказывали сопоставимый гипотензивный эффект и влияние на вегетативную регуляцию системы кровообращения у больных АГ. При исходно высоком уровне систолического артериального давления (>150 мм рт.ст.) применение обоих препаратов негативно влияло на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов.

Заключение. Карведилол и метопролол оказывают сопоставимое влияние на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в системе кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, карведилол, метопролол, вегетативная регуляция.

РФК 2009;3:

Effects of carvedilol and metoprolol on vegetative regulation of heart and microcirculation in patients with hypertension and high body mass

A.R. Kiselev^{1*}, V.I. Gridnev¹, A.S. Karavaev², O.M. Posnenkova¹, V.A. Shvarts¹, V.I. Ponomarenko³, M.D. Prokhorov³, B.P. Bezruchko²

¹ Saratov Research Institute of Cardiology of Rosmedtechnology, ul. Chernyshevskogo 141, 410028 Saratov.

² Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Faculty of nano- and biomedical technologies, ul. Astrahanskaya 83, 410012 Saratov

³ Saratov Affiliate of Institute of Radiotechnics and Electronics of Russian Academy of Science, ul. Zelenaya 38, 410019 Saratov

Aim. To study effects of carvedilol and metoprolol on vegetative regulation of heart and microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degrees and high body mass/obesity.

Material and methods. Patients with HT of 1-2 degrees (n=25; aged 51±8 y.o.) were included in the study. Registration of 0,1 Hz-fluctuations in heart rhythm variability and microcirculation change was performed during passive orthostatic test at spontaneous breath (duration of each test stage 10 min). Synchronization of 0,1 Hz-rhythms was estimated by calculation of phases difference and a numerical measure of synchronization. Frequency estimations of heart rhythm variability spectrum were performed in high and low frequency ranges additionally.

Results. Carvedilol and metoprolol have the comparable antihypertensive effect and influence on vegetative regulation of cardiovascular system in patients with HT. Both drugs have negative influence on synchronization of 0,1 Hz-rhythms in initially high systolic blood pressure level (>150 mm Hg).

Conclusion. Carvedilol and metoprolol have comparable influence on synchronization of 0,1 Hz-rhythms in cardiovascular system.

Key words: arterial hypertension, carvedilol, metoprolol, vegetative regulation.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): antonkis@list.ru

Кардиоселективные β-адреноблокаторы (например, метопролол) рекомендованы для лечения больных с АГ [1]. Появление β-адреноблокаторов (БАБ) с вазодилатационной активностью (карведилол), влияющих на периферическое сосудистое сопротивление посредством блокады α₁-рецепторов, представляется до-

статочно перспективным. Сравнительных исследований влияния кардиоселективных БАБ и БАБ с вазодилатационной активностью на вегетативную дисфункцию у больных АГ не проводилось.

Существует мнение, что низкочастотные колебания с частотой около 0,1 Гц, выявляемые в различных от-

делах сердечно-сосудистой системы (ритме сердца, кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), колебаниях уровня кровяного давления в аорте), характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции [2-7]. При этом данные 0,1 Гц-ритмы могут быть синхронизованы между собой [8,9]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии. Обнаружение синхронизации является результатом адекватного взаимодействия механизмов вегетативной регуляции отделов сердечно-сосудистой системы.

Цель работы — изучение влияния различных β -адреноблокаторов (карведилол и метопролол) на вегетативную 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы у больных АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы

В исследование включено 25 пациентов (80% женщин) с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте 51 ± 8 лет, находившихся на лечении и обследовании в клинике ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст >18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз АГ 1-2-й степени (уровень артериального давления (АД) при осмотре: диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. и <110 мм рт.ст. и/или САД ≥ 140 мм рт.ст. и <180 мм рт.ст.);
- 3) индекс массы тела (ИМТ) $25-40$ кг/м²;
- 4) возможность отмены всей медикаментозной терапии на период одной недели.

Критерии исключения:

- 1) тяжелая артериальная гипертензия, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.;
- 2) вторичная артериальная гипертензия;
- 3) острый коронарный синдром давностью менее 6 мес;
- 4) хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, легочная гипертензия; выраженные нарушения периферического кровообращения; известные поражения печени, почек; наличие других серьезных сопутствующих заболеваний;
- 5) ИМТ >40 кг/м²;
- 6) сахарный диабет I типа и сахарный диабет II типа в стадии суб- и декомпенсации;
- 7) ЧСС <50 ударов в минуту, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени, синоатриальная блокада;
- 8) гемодинамически значимые пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность;

- 9) сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- 10) вероятность угрозы здоровью (невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.).

Перед включением в исследование все пациенты не получали антигипертензивного лечения в течение не менее 7 дней. Затем все больные АГ были рандомизированы в две группы:

- 1) получающие лечение карведилолом (Ведикардол, Синтез) ($n = 12$);
- 2) получающие лечение метопрололом (Эгилок, Egis) ($n = 13$).

Общая продолжительность лечения по протоколу — 24 недели. Периодичность контрольных визитов — 4 недели. Лечение начиналось с приема 25 мг/сут карведилола или 50 мг/сут метопролола тартрата (дважды в день). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивается соответственно до 50 и 100 мг/сут два раза в сутки. При достижении целевого уровня артериального давления (САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.), больной продолжает прием препарата в прежней дозировке. Если пациент страдает сахарным диабетом, то целевой уровень АД составляет САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. Если на фоне терапии карведилола и метопролола целевые цифры АД не были достигнуты, но по ряду причин (например, ЧСС <55 уд/мин) увеличить дозу карведилола и метопролола нельзя, то возможно добавление амлодипина в дозе 5 мг/сут. При последующих визитах возможно увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут.

Всем больным проводились следующие исследования: регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), пульсограммы с сосудов МЦР и механической записи дыхания (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03", НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens). Также выполнялся биохимический анализ крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), креатинин, мочевая кислота, глюкоза, калий), общий анализ мочи (определение протеинурии).

Регистрация сигналов ЭКГ, пульсограмм и механической записи дыхания производилась с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. Запись пульсограмм (кровенаполнение сосудов МЦР) проводилась при помощи пульсоксиметрического датчика, помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. Все исследования проводились в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания, что контролировалось при помощи записи дыхания. В условиях спонтанного дыхания можно оценивать реализацию механизмов вегетативной регуляции в условиях есте-

ственного взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Регистрация изучаемых сигналов (ритмограмм, пульсограмм и дыхания), измерение уровня АД производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема препарата (карведилол / метопролол);
2. в конце 16-й недели лечения препаратом;
3. в конце 24-й недели лечения препаратом.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа:

1. горизонтальное положение при спонтанном дыхании;
2. вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°).

Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. Регистрация ритмограмм производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации R-R интервалов на каждом этапе составляла 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00).

Для выделения осцилляций с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов, устраняя высокочастотные колебания (HF; более 0,15 Гц), связанные преимущественно с дыханием, и ультранизкочастотные колебания (ULF; менее 0,05 Гц). После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу ϕ_1 периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта [10]. При обработке сигнала пульсограмм выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСР. Записи пульсограмм анализировались нами как периодический волновой процесс, и специального изучения отдельных показателей кривой пульсограммы мы не проводили. Сигнал пульсограммы подвергался такой же фильтрации, как сигнал ВСР (устранялись HF-, и ULF-колебания). Затем вычислялась фаза ϕ_2 периодических 0,1 Гц-колебаний в пульсограмме, используя преобразование Гильберта.

Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности R-R интервалов и из пульсограммы, мы определяли, вычисляя разность фаз:

$$\varphi = \phi_1 + \phi_2,$$

где φ — обобщенная разность фаз, или относительная фаза [11]. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором φ колеблется около некоторого постоянного значения,

т.е. можно считать, что имеет место фазовая синхронизация [12].

По показателю разности фаз мы подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации, т.е. время, на протяжении которого 0,1 Гц-ритмы были синхронизованы во время записи ЭКГ и пульсограммы, а также выражали его в процентах от длительности всей записи, т.е. определяли суммарный процент синхронизации S. Участки синхронизации мы определяли по внешнему виду графика зависимости разности фазы от времени, выделяя участки, на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения. С помощью такого показателя синхронизации S мы характеризовали относительное время синхронизации между ритмами с частотой около 0,1 Гц в сигнале пульсограммы и ВСР. Вычисление значений S выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)».

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка. Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) [13], в которых вычислялась спектральная мощность (в мс^2).

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей влияния карведилола / метопролола на качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР из общего числа больных АГ были выделены две группы:

- 1) «положительное» влияние препаратов (n = 14),
- 2) «отрицательное» влияние препаратов (n = 11).

Для указанного разделения на группы использовали условные критерии динамики качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР на основе изучения показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ($\Delta S, \pm\%$). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считали положительную динамику значений $S_{\text{лежа}}$ и $S_{\text{стоя}}$ на фоне приема препарата, т.е. выполнялось условие ($S_{\text{лежа}}$ после лечения — $S_{\text{лежа}}$ до лечения) ≥ 0 и ($S_{\text{стоя}}$ после лечения — $S_{\text{стоя}}$ до лечения) ≥ 0 . Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считали «отрицательным».

На рис. 1 представлена процедура проведения антигипертензивной терапии у больных АГ в выделенных группах с указанием наименования назначаемых препаратов (карведилол, метопролол, амлодипин) и их доз на контрольных визитах.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ в подгруппах, выделенных по влиянию карведилола / метопролола на качество функционального взаимодействия 0,1 Гц -механизмов вегетативной регуляции сердца и сосудов МЦР (n=25)

Показатель	Группа	
	«+» эффект	«-» эффект
Доля женщин, %	78	82
Возраст, лет	50 ± 7	55 ± 10
Предшествующее лечение		
β-адреноблокаторы, %	42,9	75,0
ИАПФ, %	42,9	22,2
Блокаторы кальциевых каналов, %	14,4	12,5
Диуретики, %	28,6	37,5
Препараты из категории «прочее», %	0	12,5
Данные анамнеза		
Курение, %	7,1	9,1
Длительность АГ, лет	5 (2; 8)	8 (3; 10)
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ИБС, АГ), %	71,4	55,6
Сахарный диабет 2-го типа, %	7,1	9,1
Данные обследования		
Глюкоза крови, ммоль/л	4,4 (4,1; 5,5)	5,0 (4,4; 6,0)
Холестерин общий, мг/дл	173 (160; 193)	216 (199; 229)*
Триглицериды, мг/дл	86 (80; 119)	122 (88; 160)
ЛПВП, мг/дл	42 (40; 44)	40 (37; 41)*
ЛПНП, мг/дл	86 (71; 130)	140 (117; 160)*
ЛПОНП, мг/дл	105 (80; 120)	130 (109; 170)
Креатинин, мг/дл	0,80 (0,76; 0,88)	0,86 (0,79; 0,89)
Мочевая кислота, ммоль/л	140 (130; 180)	197 (145; 217)*
Калий крови, ммоль/л	4,33 (4,05; 4,50)	4,40 (4,26; 4,60)
ФВ, %	59 (54; 66)	58 (55; 62)
Протеинурия, %	0	9,1
ГЛЖ, %	33,3	36,4
ИМТ, кг/м ²	31,4 (29,3; 34,5)	31,1 (29,2; 33,5)

Числовые данные представлены в виде М±σ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%);
* достоверные (p<0,05) отличия от подгруппы с «положительным» влиянием препаратов на вегетативную регуляцию

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.1 (Statsoft). С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных данных (показатель синхронизации S и спектральные показатели ВСР) произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка W. Выявлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСР не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных АГ в выделенных группах представлена в таблице 1.

По полу, возрасту, данным анамнеза, фракции выброса левого желудочка, значению ИМТ изучаемые группы больных АГ были сопоставимы. У всех пациентов отсутствовали ассоциированные клинические состояния. Также в целом не выявлено значимых различий между группами по предшествующему гипотензивному лечению, можно отметить только несколько большую частоту предшествующего лечения БАБ у больных АГ с «отрицательным» влиянием исследуемых препаратов (карведилол/метопролол) на вегетативную регуляцию. Учитывая, что при включении в исследование пациенты не получали антигипертензивного лечения не менее 7 дней, указанную особенность можно считать незначимой. Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием исследуемых препаратов характеризовалась достоверными отличиями от второй группы по ряду био-

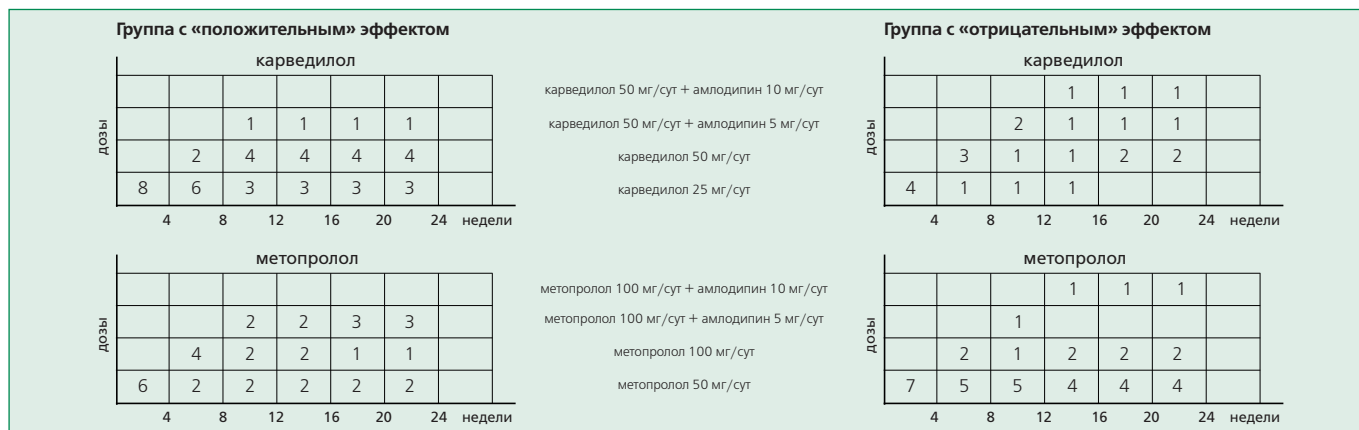


Рисунок 1. Схема гипотензивной терапии на этапах исследования (препараты, суточные дозы) у больных АГ исследуемых групп
данные представлены в абсолютном числе пациентов

Таблица 2. Уровни САД и ДАД в группах больных АГ, выделенных по влиянию карведилола / метопролола на вегетативную регуляцию сердца и сосудов МЦР (n = 25)

Этап исследования	Ортостатическая проба			
	Горизонтальное положение		Вертикальное положение	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
САД, мм рт.ст.				
Исходно	135 (125; 150)	150 (140; 160)	130 (125; 150)	150 (130; 160)
16 недель лечения	120 (120; 140)*	130 (120; 140)*	115 (110; 130)*	130 (120; 140)*
24 недели лечения	120 (115; 125)*	120 (120; 140)*	120 (110; 125)*	120 (120; 130)*
ДАД, мм рт.ст.				
Исходно	90 (80; 95)	95 (80; 105)	90 (80; 100)	100 (90; 110)
16 недель лечения	80 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	85 (80; 90)*
24 недели лечения	80 (75; 80)*	80 (75; 100)	80 (70; 85)*	80 (80; 90)*

* – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)

химических показателей крови: более высоким уровнем общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, более низким уровнем ЛПВП.

На фоне приема карведилола / метопролола отмечалось достоверное и сопоставимое снижение значений САД и ДАД в исследуемых группах больных АГ относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела (табл. 2). Отличий выраженности антигипертензивного эффекта у больных АГ в зависимости от принимаемого препарата (карведилол и метопролол в виде монотерапии, или в комбинации с амлодипином) не выявлено. У всех пациентов к завершению протокола исследования были достигнуты сопоставимые уровни АД. Отметим, что в группе больных АГ с «отрицательным» эффектом проводимого лечения на 0,1 Гц-регуляцию сердца и МЦР отмечается тенденция ($p > 0,05$) к несколько более высоким исходным значениям САД относительно группы больных АГ с «положительным» эффектом.

Значения суммарного процента синхронизации S изучаемых 0,1 Гц-колебаний в ходе ортостатической пробы на фоне лечения карведилолом / метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» эффектом лечения на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР представлены на рис. 2. Необходимо отметить, что практически все больные АГ, включенные в данное исследование, характеризовались достаточно низкими значениями показателя S на всех этапах наблюдения. Группа больных АГ с «положительным» эффектом лечения на 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) повышением значений показателя синхронизации S в положении стоя и его ортостатической динамики ΔS на фоне приема препаратов (см. рис. 2). В то же время в группе пациентов с «отрицательным» эффектом лечения выявлено достоверное снижение значений указанных показателей на фоне лечения. От-

Таблица 3. Значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и ее ортостатической динамики (Δ ЧСС, $\pm$ уд/мин) на этапах исследования в группах больных АГ

Этап исследования	Группы	
	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение		
Исходно	65 (57; 82)	70 (68; 85)
16 нед	57 (53; 69) ^b	62 (60; 69) ^b
24 нед	63 (54; 65) ^b	60 (55; 70) ^b
Вертикальное положение		
Исходно	80 (69; 98) ^a	89 (74; 101) ^a
16 нед	63 (58; 73) ^b	69 (66; 78) ^b
24 нед	71 (67; 73) ^{ab}	72 (65; 76) ^{ab}
Ортостатическая динамика		
Исходно	+12 (+9; +15)	+11 (+8; +14)
16 нед	+8 (+4; +10)	+6 (+4; +8)
24 нед	+10 (+7; +12)	+8 (+5; +13)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); а – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; b – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом

метим, что исходно до лечения группа больных АГ с «положительным» эффектом характеризовалась достоверно большими значениями показателей $S_{\text{стоя}}$ и ΔS . Значения показателя синхронизации S в положении лежа на фоне лечения в обеих группах были сопоставимы.

Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) и сопоставимое в обеих группах снижение среднего уровня ЧСС в положении лежа и стоя на фоне приема изучаемых БАБ (табл. 3).

Мощности низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) диапазонов спектра ВСР в положении лежа и стоя в изучаемых группах больных АГ статистически значимо не менялись на фоне лечения (табл. 4). Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием лечения на 0,1 Гц-

Таблица 4. Значения мощности низкочастотного (LF, мс²) и высокочастотного (HF, мс²) диапазонов спектра ВСР и их ортостатическая динамика (Δ LF и Δ HF, $\pm$ мс²) на этапах исследования в группах больных АГ

Этап исследования	LF-диапазон		HF-диапазон	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение				
Исходно	259 (100; 357)	288 (68; 399)	241 (94; 344)	164 (48; 218)
16 нед	239 (110; 417)	186 (129; 339)	260 (175; 467)	219 (125; 405)
24 нед	245 (170; 306)	301 (140; 487)	278 (83; 464)	356 (133; 654)
Вертикальное положение				
Исходно	263 (158; 618)	89 (67; 272)*	114 (64; 259)	118 (75; 126)
16 нед	316 (168; 545)	155 (72; 226)*	155 (87; 294)	141 (67; 182)
24 нед	247 (192; 473)	210 (79; 269)	223 (30; 305)	188 (107; 411)
Ортостатическая динамика				
Исходно	-3 (-110; +215)	-74 (-204; +21)	-91 (-191; -37)	-63 (-96; +9)
16 нед	+67 (-21; +206)	-43 (-161; 0)*	-105 (-260; -13)	-127 (-210; -73)
24 нед	+57 (-33; +78)	-6 (-321; +57)	-61 (-149; -1)	-39 (-480; +55)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в группе с «положительным» эффектом

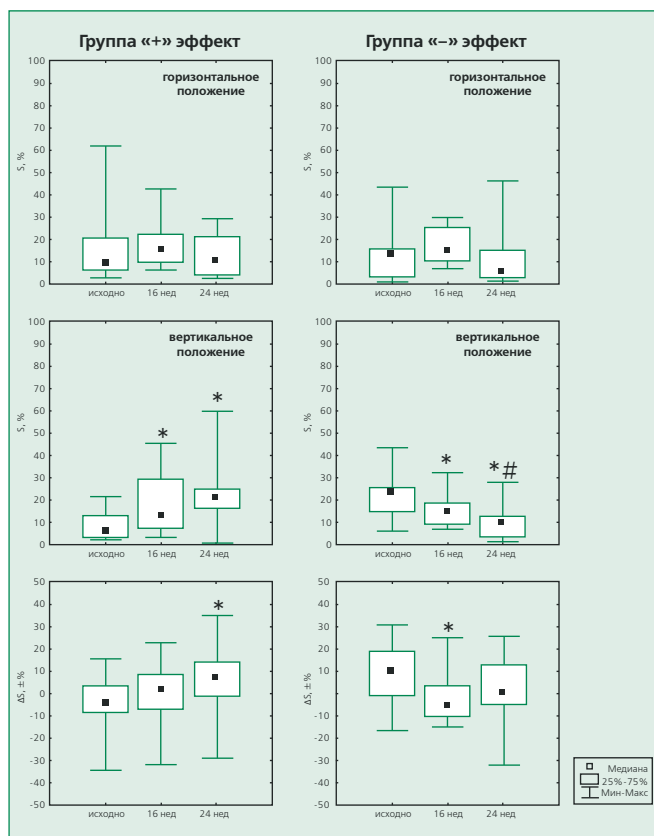


Рисунок 2. Значения суммарного процента синхронизации S на фоне лечения карведилолом или метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» эффектом препарата на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР

* – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя до лечения препаратом; # – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя на 16 неделе лечения

механизмы вегетативной регуляции сердца и МЦР характеризовались исходно достоверно меньшими значениями мощности LF-диапазона спектра ВСР в положении стоя.

Выявленные в исследуемых группах больных АГ низкие значения показателя синхронизации S на всех этапах наблюдения свидетельствуют о выраженной дисфункции 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы и их регуляторном разобщении.

Обнаружено, что в изучаемой категории больных АГ исследуемые препараты (карведилол / метопролол) оказывают сопоставимый антигипертензивный эффект. Отличия по динамике уровня АД на фоне лечения в изучаемых группах больных АГ свидетельствуют, что особенности влияния лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении МЦР не связаны непосредственно с их влиянием на системный уровень АД.

Учитывая распределение пациентов в группах по дозам и наименованиям принимаемых препаратов в ходе исследования, можно заключить, что применение и карведилола, и метопролола у больных АГ оказывает сходное влияние на состояние вегетативной 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы.

Отметим, что больные АГ в группе с «отрицательным» влиянием лечения карведилолом / метопрололом на взаимодействие 0,1 Гц-регуляции сердца и МЦР исходно характеризовались дислипидемией и тенденцией к более высоким значениям САД.

Полученные в данном исследовании результаты позволяют предполагать, что исходно более высокий уровень САД у больных АГ 1-2-й стадии и повышенной массой тела может быть ассоциирован с последующим «отрицательным» влиянием БАБ на синхро-

низацию механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы. Кроме того, наличие дислипидемии у данных пациентов свидетельствует о вероятности наличия «доклинического» атеросклероза, который может уже в данное время влиять на функционирование сосудов МЦР. Можно полагать, что у таких больных АГ β -адреноблокаторы не являются препаратами выбора.

Во всех других случаях у больных АГ 1-2-й стадии и повышенной массой тела применение БАБ способствует положительному влиянию на 0,1 Гц-регуляцию функции сердца и микроциркуляции крови.

Заключение

Таким образом, больные АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела характеризуются выраженной дисфункцией механизмов 0,1 Гц-вегетативной регуляции сердца и МЦР. Карведилол и метопролол оказывают сопоставимое влияние на синхронизованность 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы. Однако БАБ не являются препаратами выбора у больных АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела/ожирением с исходным уровнем САД >150 мм рт.ст. с позиции коррекции вегетативной дисфункции.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):3-32.
2. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. Med Biol Eng Comput 1985;23(4):352-8.
3. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model. Med Biol Eng Comput 1985;23(4):359-64.
4. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(4):R1105-15.
5. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. Physiol Meas 2000;21(2):305-18.
6. Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model. Am J Physiol 1989;256(6 Pt 2):H1573-9.
7. Киселев А.Р., Беспятаев А.Б., Посенкова О.М. и др. Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц - частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. Физиология человека 2007;33(2):69-75
8. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2002 Mar;65(3 Pt 2A):036212.
9. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I. et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2003;68(4 Pt 1):041913.
10. Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. Physica D 1997;104(3-4):219-38.
11. Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. Phys Rev Lett 1998;81:3291-4.
12. Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Прохоров М.Д. и др. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2004;(8-9):40-51.
13. Баяевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии 2002;(24):65-86.