

- tain compartment of the nonhomogeneous conducting model. Am. Heart J. 1969; 77: 517—519.
6. Nelson C. V., Chatterjee M., Angelakos E. T., Hecht H. H. Model studies on the effect of the intracardiac blood on the electrocardiogram. Am. Heart J. 1961; 62: 83—92.
 7. Rudy Y., Wood R., Plonsey R., Liebman J. The effect of high lung conductivity on electrocardiographic potentials. Results from human subjects undergoing bronchopulmonary lavage. Circulation 1982; 65 (3): 440—445.
 8. McFee R., Rush S. Qualitative effect of thoracic resistance variations on the interpretation of electrocardiograms: the low resistance surface layer. Am. Heart J. 1968; 76 (1): 48—61.
 9. Лепешкин Е. Влияние физиологических условий на факторы передачи, связывающие токи сердца и потенциалы на поверхности тела. В кн.: Нельсон К. В., Гезеловиц Д. Б. (ред.). Теоретические основы электрокардиологии. М.: Медицина; 1976. 168—196.
 10. Manoach M., Gitter S., Grossman E., Varon D. The relation between the conductivity of blood and the body tissue and the amplitude of the QRS during heart filling and precordial compression in the cat. Am. Heart J. 1972; 84 (1): 72—75.
 11. Manoach M., Gitter S., Grossman E. Some considerations regarding the importance of blood, heart and tissue conductivity with regard to QRS amplitude changes after hemorrhage. Am. Heart J. 1971; 81 (5): 726—728.
 12. Gulrajani R. M., Roberg F. A., Mailloux G. E. The forward problem of electrocardiography In: Macfarlane P. W., Lawrie T. D. V., eds. Comprehensive electrocardiology. Theory and practice in health and disease. New York: Pergamon Press; 1989. 197—236.
 13. Гофман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца. М.: Изд-во иностр. лит.; 1962.
 14. Severi S., Vecchietti S., Cavalcanti S. et al. Electrocardiographic changes during hemodiafiltration with different potassium removal rates. Blood Purif. 2003; 21: 381—388.
 15. Ishikawa K., Nagasawa T., Shimada H. Influence of hemodialysis on electrocardiographic wave forms. Am. Heart J. 1979; 97 (1): 5—11.
 16. Vitolo E., Madoi S., Palvarini M. et al. Relationship between changes in R-wave voltage and cardiac volume. A vectorcardiographic study during haemodialysis. J. Electrocardiol. 1987; 20 (2): 138—146.
 17. Madias J. E., Narayan V. Augmentation of the amplitude of electrocardiographic QRS complexes immediately after hemodialysis: A study of 26 Hemodialysis sessions of a single patient, aided by measurements of resistance, reactance, and impedance. J. Electrocardiol. 2003; 36 (3): 263—271.
 18. Ojanen S., Koobi T., Korhonen P. et al. QRS amplitude and volume changes during hemodialysis. Am. J. Nephrol. 1999; 19 (3): 423—427.
 19. Ojanen S., Koivisto A. M., Koobi T. et al. Isolated ultrafiltration affects dynamic vectorcardiographic ischemia monitoring parameters. Clin. Nephrol. 2002; 57 (5): 359—364.
 20. Heaf J. G. Albumin-induced changes in the electrocardiographic QRS complex. Am. J. Cardiol. 1985; 55 (13, Pt 1): 1530—1533.
 21. Салтыкова М. М., Елусеев А. О., Заруба А. Ю. и др. Динамика вольтажных показателей QRS при проведении процедуры плазмафереза: Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (4, прил.): Российский нац. конгресс кардиологов. Перспективы российской кардиологии: Материалы конгресса): 283.
 22. Madias J. E. Effect of changes in body weight and serum albumin levels on electrocardiographic QRS amplitudes. Am. J. Cardiol. 2002; 89 (5): 1233—1235.
 23. Kinoshita O., Kimura G., Kamakura S. et al. Effects of hemodialysis on body surface maps in patients with chronic renal failure. Nephron 1993; 64 (4): 580—586.
 24. Feldman T., Borow K. M., Neumann A. et al. Relation of electrocardiographic R-wave amplitude to changes in left ventricular chamber size and position in normal subjects. Am. J. Cardiol. 1985; 55 (9): 1168—1174.
 25. Saltykova M., Capderou A., Atkov O. et al. Variation of intrathoracic amount of blood as a reason of ECG voltage changes. A. N. E. 2003; 8 (4): 321—332.

Поступила 15.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.217.24.03:616.127-005.8-036.86-08].015.4

А. Р. Киселев¹, В. И. Гриднев¹, О. М. Посненкова¹, А. Б. Беспятов², П. Я. Довгалецкий¹,
В. И. Пономаренко³, М. Д. Прохоров³, Е. В. Котельникова¹

ОЦЕНКА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНХРОНИЗАЦИИ НИЗКОЧАСТОТНЫХ РИТМОВ ДИНАМИКИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ИБС, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

¹Саратовский НИИ кардиологии; ²факультет нелинейных процессов Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского, ³Саратовское отделение Института радиотехники и электроники РАН

Цель исследования — разработать способ оценки адекватности применения метопролола у больных ИБС на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в варибельности сердечного ритма (ВСР) и кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР).

Материалы и методы. Обследовали 43 больных ИБС (возраст 63 ± 8 лет), перенесших инфаркт миокарда около 6 мес назад. Проводили синхронную регистрацию ЭКГ и пульсограммы в ходе ортостатической пробы исходно и после лечения метопрололом в максимально переносимых дозах в течение 3 мес. Наличие синхронизации 0,1 Гц-ритмов, выделенных из ряда интервалов R—R и из пульсограммы, определяли по разности фаз; рассчитывали суммарный процент синхронизации S_{cp} .

Результаты. Выделены две группы больных ИБС: с положительными ($n = 21$) и отрицательными ($n = 16$) изменениями ортостатической динамики S_{cp} на фоне лечения. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Выявлена обратная зависимость между значениями S_{cp} в положениях лежа и стоя как исходно, так и после лечения. Сделано предположение о существовании относительного "оптимума" диапазона значений показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе на фоне бета-блокады у больных ИБС.

Заключение. Появляется возможность объективного подхода к оценке адекватности лечения метопрололом больных ИБС, основанной на определении синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и кровенаполнении сосудов МЦР.

Ключевые слова: вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы, варибельность сердечного ритма, низкочастотные ритмы, бета-адренблокада, метопролол

A. R. Kiselev, V. I. Gridnev, O. M. Posnenkova, A. B. Bespyatov, P. Ya. Dovgalevsky,
V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, Ye. V. Kotelnikova

LOW-FREQUENCY RHYTHM SYNCHRONIZATION DETERMINATION-BASED ASSESSMENT
OF CHANCES IN AUTONOMIC CARDIOVASCULAR SYSTEM REGULATION IN THE USE OF
METOPROLOL IN POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH CORONARY HEART
DISEASE

Aim. To develop a procedure for assessing the adequacy of metoprolol use in patients with coronary heart disease (CHD) on the basis of synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiac rhythm variability (CRV) and vascular blood filling in the microcirculatory bed (MCB).

Materials and methods. 43 patients with CHD (age 63 ± 8 years), who had sustained myocardial infarction about 6 months before, were examined. Synchronous registration of ECG and a pulsogram were made during an orthostatic test before and after therapy with metoprolol in the maximum tolerable doses during 3 months. The presence of synchronization of 0.1-Hz rhythms identified from a series of R-R intervals and the pulsogram was determined from the difference of phases; the total percent of synchronization (S_s) was estimated.

Results. The authors identified 2 groups of CHD patients: those with positive ($n = 21$) and negative ($n = 16$) orthostatic S_s trends during treatment. The groups were matched by major clinical characteristics. There was an inverse relationship between the values of S_s in the lying and standing position prior to or following treatment. It is suggested that there is the optimum range of 0.1-Hz rhythm synchronization values in the cardiovascular system during beta-blocker therapy in patients with CHD.

Conclusion. There is a possibility applying an objective approach to assessing the adequacy of metoprolol treatment in CHD patients on the basis of synchronization of 0.1-Hz fluctuations in variations CRV and vascular blood filling in MCB.

Key words: autonomic cardiovascular system regulation, cardiac rhythm variability, low-frequency rhythms, beta-adrenoblockade, metoprolol

АД — артериальное давление
БАБ — β -адреноблокаторы
ВСР — варибельность сердечного ритма
ИМ — инфаркт миокарда

МЦР — микроциркуляторное русло
ПГ — пульсограмма
ССС — сердечно-сосудистая система
ЧСС — частота сердечных сокращений

β -Адреноблокаторы (БАБ) имеют важное значение в комплексном лечении больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Однако в настоящее время определение целесообразности назначения и индивидуальный подбор суточных доз препаратов этой группы основываются главным образом на показателях, характеризующих функцию сердца, — частоте сердечных сокращений (ЧСС), фракции выброса. При этом отсутствуют критерии оценки адекватности и эффективности проводимой терапии с точки зрения функционального состояния всей сердечно-сосудистой системы (ССС), взаимодействия ее отделов между собой, определяемого качеством и согласованностью функционирования механизмов их вегетативной регуляции. Широко используемый показатель — уровень артериального давления (АД), определяемый функциональным состоянием всей ССС, не несет никакой информации о качестве взаимодействия ее отделов. Известно, что в миокарде расположены β -адренорецепторы типа β_1 , а в сосудах — типа β_2 [2]. Принимая во внимание кардиоселективность некоторых БАБ, в частности метопролола, возникает вопрос о их влиянии на функциональные взаимодействия сердца с другими отделами ССС.

В ССС человека выявляется несколько основных колебательных процессов [3], при этом считается, что колебания с частотой около 0,1 Гц в сердечном ритме и величине кровотока в сосудистых территориях [4—8] характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции ССС [9—14]. Согласно представлениям о функционировании сложных систем [15], эти процессы могут быть

синхронизованы между собой [16—18]. Под синхронизацией понимается подстройка частот и фаз основных колебательных процессов компонентов ССС при их динамическом взаимодействии. Обнаружение синхронизации может служить доказательством адекватного взаимодействия функциональных компонентов системы кровообращения при адаптации к внешним и внутренним изменениям.

Показано, что в острую стадию ИМ происходит нарушение качества синхронизации ритмов с частотой 0,1 Гц в варибельности сердечного ритма (ВСР) и кровенаполнении сосудистых территорий [19]. Существует возможность изучения влияния кардиоселективных БАБ на взаимодействие отделов ССС у больных ИБС, уже перенесших ИМ.

Цель работы — разработка на основе определения синхронизации низкочастотных (0,1 Гц) ритмов в ВСР и кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) способа оценки адекватности применения кардиоселективного БАБ метопролола для коррекции нарушений вегетативной регуляции ССС у больных ИБС, перенесших ИМ.

Материал и методы

В исследование включили 43 пациентов (24 мужчин и 19 женщин) в возрасте 41—77 лет (63 ± 8 лет), перенесших ИМ около 6 мес назад и находившихся на лечении в клинике Саратовского НИИ кардиологии. Испытуемые дали добровольное согласие на включение их в исследование. Всем им было проведено полное клиническое обследование, 27 пациентов перенесли ИМ с зубцом Q (признаки обширного инфаркта имелись у 17 пациентов), у 16 человек был ИМ без зубца Q. До включения в исследование все больные получали комплексную терапию (БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие препараты по показаниям) в течение 6 мес после воз-

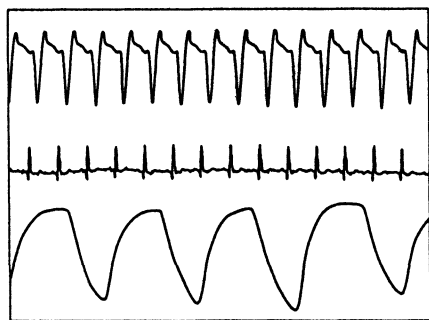


Рис. 1. Фрагмент параллельной записи сигналов ЭКГ, дыхания и ПГ у больного ИБС, перенесшего ИМ; скорость записи 10 мм/с.

никновения ИМ. Необходимо отметить, что все они прежде принимали препараты из группы БАБ в дозах, эквивалентных не более 50 мг метопролола тартрата в сутки.

Для изучения синхронизации 0,1 Гц-ритмов одновременно регистрировали ЭКГ, пульсограмму (ПГ) и дыхание (рис. 1) в ходе проведения ортостатической пробы. Продолжительность каждой записи на этапах пробы (в горизонтальном и вертикальном положениях тела испытуемых) составляла 10 мин. Во время регистрации сигналов дыхание у обследуемых было произвольным. Исходную запись выполняли при включении в исследование, вторую — после проведенного в течение 3 мес лечения метопрололом (метокард, метокард-ретард, "Польфарма") в максимальных индивидуально переносимых дозировках. Все записи выполняли в период от 13 до 16 ч.

Максимальную переносимую суточную дозу метопролола подбирали титрованием ее для каждого включенного в исследование больного с учетом уровня АД и ЧСС. В результате суточная доза 200 мг была достигнута у 34 больных, из них 20 перевели с двукратного приема метокарда 100 мг на однократный прием метокарда-ретард 200 мг утром.

Регистрацию ЭКГ, ПГ и механическую запись дыхания осуществляли при помощи многоканального электроэнцефалографо-анализатора ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03" модель 10 (НПКФ "Медиком-МТД", Россия) с комплектом стандартных датчиков. Регистрацию сигналов производили с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. ПГ регистрировали при помощи пульсоксиметрического датчика, помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. При записи дыхания контролировали его спонтанность, отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания во время регистрации, тем самым исключались произвольные влияния дыхания на ССС со стороны, т. е. все исследование проводили в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания.

Для изучения синхронизации и спектрального анализа ВСП отбирали записи сигналов ЭКГ и ПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов. При выделении периодики в ВСП с частотой 0,1 Гц проводили полосовую фильтрацию последовательности интервалов $R-R$, устраняя высокочастотные колебания — HF (более 0,15 Гц), связанные преимущественно с дыханием, и очень низкочастотные колебания — ULF (менее 0,05 Гц). После полосовой фильтрации вычисляли фазу ϕ_1 периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСП, используя преобразование Гильберта [20]. При обработке сигнала ПГ выделяли колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСП. Записи ПГ анализировали как периодический волновой процесс, специального изучения отдельных показателей кривой ПГ не проводили. Сигнал ПГ подвергался такой же фильтрации, как сигнал ВСП — устранялись HF - и ULF -колебания. Затем вычисляли фазу ϕ_2 периодических 0,1 Гц-колебаний в ПГ, используя преобразование Гильберта.

Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности интервалов $R-R$ и из ПГ, мы определяли, вычисляя разность фаз: $\phi = \phi_1 - \phi_2$, где ϕ — обобщенная разность фаз, или относительная фаза [21]. 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 [22].

По показателю разности фаз мы подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации, т. е. время, на протяжении которого 0,1 Гц-ритмы были синхронизированы во вре-

мя записи ЭКГ и ПГ, а также выражали его в процентах от длительности всей записи, т. е. определяли суммарный процент синхронизации S_{sp} . 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_{sp} мы характеризовали относительное время синхронизации [23] между ритмами с частотой около 0,1 Гц в сигнале ПГ и ВСП. Значения S_{sp} вычисляли при помощи "Программы расчета суммарного процента фазовой синхронизации между ритмами сердечно-сосудистой системы человека (Синхро)".

Спектральные оценки ВСП получали при помощи параметрического метода построения спектра RR -ряда на основе авторегрессионной модели. Программа анализа спектра ВСП, созданная в Саратовском НИИ кардиологии, обеспечивает разрешение по частоте 0,01 Гц в диапазоне от 0,0002 до 0,5 Гц, период квантования массива RR -интервалов — 0,5 с. Для анализа выделяли частотные диапазоны: высокочастотный (HF — 0,15—0,4 Гц) и низкочастотный (LF — 0,04—0,15 Гц) [24], в которых вычисляли частотную мощность спектра. Кроме того, оценивали общую спектральную мощность (ТР) и среднее значение интервалов $R-R$ (RR_p) на ЭКГ.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного пакета "Statistica 6.0". Структуру данных анализировали на соответствие закону нормального распределения при помощи теста Колмогорова—Смирнова. Сравнение групп проводили с использованием U -критерия Манна—Уитни. Сравнения переменных выполняли при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Данные, распределение которых соответствовало нормальному, представляли в виде $M \pm \sigma$, в случае несоответствия — в виде медианы (Ме) и квартильного диапазона. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. При определении статистических данных применяли факторный анализ, множественный регрессионный анализ, анализ корреляций по Спирмену, кластерный анализ методом K средних.

Результаты

После 3-месячного приема максимальных переносимых доз метопролола количество приступов стенокардии за неделю в среднем по группе снизи-

Таблица 1

Значения суммарного процента синхронизации S_{sp} параметров ВСП и клинических характеристик больных ИБС ($n = 43$), перенесших ИМ, при лечении метопрололом

Показатель	Исходно	Через 3 мес
S_{sp}		
лежа	29,4 (20,2; 45,7)	32,6 (21,6; 42,4)
стоя	27,5 (17,7; 37,9)	27,1 (21,7; 34,5)
RR , мс		
лежа	0,86 (0,76; 1,0)	0,95 (0,82; 1,1)*
стоя	0,75 (0,69; 0,88)	0,86 (0,76; 1,0)*
ЧСС, уд/мин		
лежа	69,8 (59,9; 78,7)	62,9 (55,4; 73,1)*
стоя	79,8 (68,1; 85,8)	70,1 (59,4; 79,4)*
LF , мс ²		
лежа	116 (49; 191)	129 (58; 294)*
стоя	112 (38; 193)	75 (49; 153)
HF , мс ²		
лежа	123 (64; 291)	170 (72; 277)
стоя	48 (31; 137)	76 (28; 176)*
Количество приступов стенокардии за неделю	24 ± 3	10 ± 7*
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки	7 ± 3	4 ± 2*
Среднее АД лежа, мм рт. ст.	120 (110; 133)	113 (106; 136)

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

лось с 24 ± 3 до 10 ± 7 ($p < 0,01$). Достоверно снизилось и количество принимаемых таблеток нитроглицерина (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о значимой клинической эффективности лечения метопрололом больных ИБС, перенесших ИМ. При этом его прием вызывал достоверное снижение ЧСС в среднем по группе. Уровень среднего АД достоверно не изменился.

Изучение динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} по всей группе больных не выявило достоверных различий на этапах ортостатической пробы между исходными значениями и после проведенного лечения.

Динамика спектральных характеристик ВСР при лечении метопрололом выявила тенденцию к снижению абсолютной мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра в положении больного стоя, тогда как в положении лежа его мощность статистически достоверно увеличивалась, что обуславливало увеличение степени ортостатического снижения мощности диапазона LF на фоне лечения. Абсолютные значения мощности высокочастотного (HF) диапазона спектра ВСР при лечении метопрололом достоверно увеличивались в положении стоя и не изменялись в положении лежа (см. табл. 1).

Отсутствие в среднем по группе динамики значений суммарного процента синхронизации S_{cp} 0,1 Гц-ритмов в ССС при лечении метопрололом может указывать на то, что он не влияет на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний в сердечном ритме и кровенаполнении сосудов МЦР. Однако при изучении индивидуальных особенностей динамики значений суммарного процента синхронизации S_{cp} при лечении метопрололом была выявлена разнородность показателя в исследуемой группе больных ИБС. Поэтому в дальнейшем больные были разделены на подгруппы по индивидуальным особенностям этой динамики — подгруппу А ($n = 21$) с положительными изменениями ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} на фоне проводимого лечения и подгруппу Б ($n = 16$) с отрицательными изменениями этой динамики.

Под положительными изменениями ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} понимали изменения, которые обеспечивали увеличение конечных абсолютных значений суммарного процента синхронизации 0,1 Гц-ритмов при переходе в положение ортостаза, под отрицательными — изменения, которые обеспечивали уменьшение данного показателя. Критическим являлось увеличение или уменьшение значений параметра ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} на фоне лечения метопрололом более чем на 5%.

Выделенные подгруппы больных не имели достоверных различий по половому составу, соотношению перенесенных ИМ с зубцом Q и без него, обширности перенесенного ИМ, фракции выброса левого желудочка. Правомерность деления общей группы больных по индивидуальным особенностям динамики качества синхронизации на фоне лечения метопрололом подтверждена результатами кластерного анализа, использованного в качестве

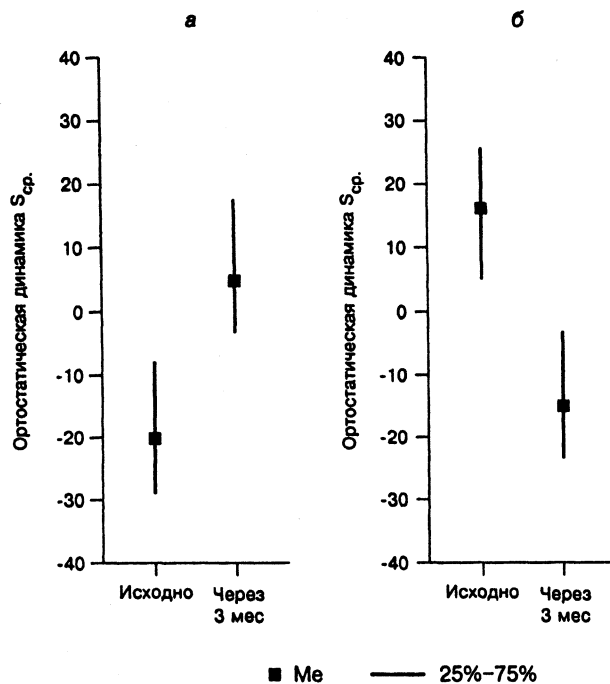


Рис. 2. Значения показателя ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} на фоне увеличения суточной дозы метопролола у больных ИБС с положительной (а) и отрицательной (б) динамикой S_{cp} , перенесших ИМ.

условного референтного метода для деления группы на подгруппы по динамике параметров синхронизации без указания критических значений для деления группы. Выделены два кластера, состав которых идентичен полученным нами подгруппам больных, разделенных по признаку характера изменений параметра ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} на фоне лечения метопрололом. Полученные результаты достоверно ($p < 0,001$) показывают различия данных кластеров.

У больных подгруппы А исходно (до начала терапии) при переходе в ортостаз наблюдалось статистически достоверное снижение качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов по сравнению с их синхронизацией в горизонтальном положении тела, свидетельствующее о значительном нарушении адаптационных возможностей вегетативного управления ССС (рис. 2). При лечении метопрололом абсолютные значения показателя относительного времени синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ССС (суммарный процент синхронизации S_{cp}) при переходе в вертикальное положение тела стали достоверно увеличиваться относительно таковых в положении лежа, что могло быть обусловлено постепенным восстановлением адаптационных возможностей вегетативного управления ССС в результате проводимого лечения.

У больных подгруппы Б при лечении метопрололом исходно суммарный процент синхронизации S_{cp} 0,1 Гц-ритмов в ВСР и колебаниях кровенаполнения сосудов МЦР достоверно увеличивался при переходе из горизонтального положения в положение ортостаза (см. рис. 2). После проведенного лечения метопрололом при переходе в орто-

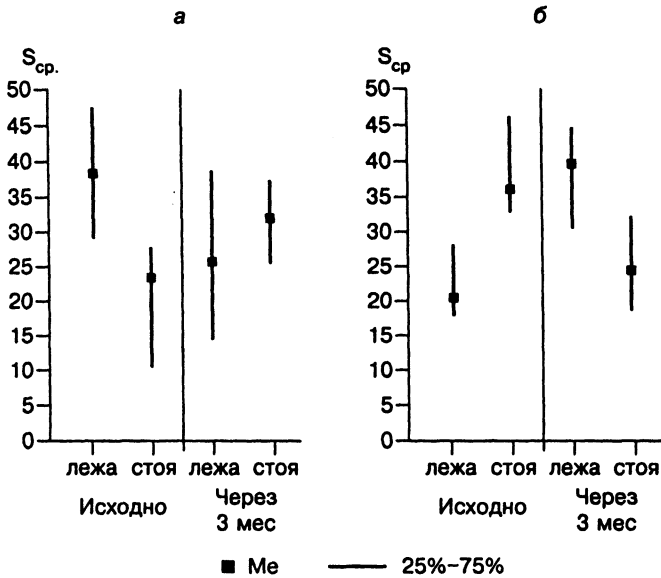


Рис. 3. Абсолютные значения суммарного процента синхронизации S_{cp} , 0,1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы у больных ИБС с положительной (а) и отрицательной (б) динамикой S_{cp} , перенесших ИМ, исходно и после увеличения суточной дозы метопролола.

стаз значения этого показателя стали уменьшаться, что свидетельствовало о снижении адаптационных возможностей системы вегетативного управления ССС на фоне лечения метопрололом.

В подгруппе А в горизонтальном положении тела до начала лечения наблюдались достоверно бóльшие абсолютные значения данного показателя, тогда как в подгруппе Б — достоверно меньшие (рис. 3). При переходе в положение ортостаза достоверно наибольшие значения показателя относительного времени синхронизации наблюдались в подгруппе Б на фоне проводимого лечения метопрололом, а наименьшие — в подгруппе А (см. рис. 3).

В горизонтальном положении тела испытуемых после лечения метопрололом наибольшие значения изучаемого показателя были выявлены в подгруппе Б. При переходе в положение ортостаза наибольшие абсолютные значения суммарного процента синхронизации S_{cp} также наблюдались в подгруппе Б.

В результате лечения метопрололом в подгруппе А наблюдалось снижение абсолютных значений суммарного процента синхронизации S_{cp} в горизонтальном положении тела и увеличение — в вертикальном положении; в подгруппе Б значения изучаемого показателя снижались в положении больного стоя и увеличивались — в положении больного лежа (см. рис. 3).

Кроме изучения параметров синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ВСП и колебаний уровня кровенаполнения сосудов МЦР был проведен анализ спектральных показателей ВСП. В обеих подгруппах наблюдалась достоверная тенденция к уменьшению ЧСС при лечении метопрололом (табл. 2). При этом сохранялась общая направленность ортостатической динамики ЧСС на фоне приема метопролола.

Значения мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСП были достоверно наибольшими в подгруппе Б как исходно, так и после лечения метопрололом. При этом в обеих подгруппах больных на фоне лечения БАБ увеличилась мощность LF -диапазона спектра ВСП в положении лежа и уменьшалась в положении стоя, что обуславливало изменение степени ортостатической динамики мощности данного спектрального диапазона. До начала лечения в обеих подгруппах при переходе в вертикальное положение не выявлялось достоверных изменений мощности LF -диапазона спектра ВСП относительно его мощности в горизонтальном положении, тогда как при лечении метопрололом отмечалось достоверное снижение мощности LF -диапазона при переходе в положение ортостаза (см. табл. 2).

Исходные абсолютные значения мощности HF -диапазона спектра ВСП не имели достоверных различий между подгруппами. После лечения метопрололом наблюдалось увеличение мощности HF -диапазона спектра ВСП в подгруппе Б (см. табл. 2). При этом степень снижения мощности данной спектральной компоненты ВСП в ходе ортостатической пробы сохранялась неизменной. В подгруппе А динамики значений мощности HF -диапазона выявлено не было.

Достоверных различий между подгруппами больных по клинической эффективности метопролола (уменьшение количества приступов стенокар-

Таблица 2

Значения спектральных показателей ВСП на этапах ортостатической пробы в исследуемых группах больных ИБС при лечении метопрололом

Показатель	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
RR , мс				
лежа	0,82 (0,74; 1,01)	0,91 (0,81; 1,09)*	0,85 (0,77; 0,91)	0,89 (0,82; 1,01)*
стоя	0,75 (0,68; 0,87)	0,84 (0,76; 1,03)*	0,73 (0,68; 0,8)	0,8 (0,74; 0,93)*
ЧСС, уд/мин				
лежа	73,3 (59,9; 81,4)	66,3 (54,8; 73,9)*	70,8 (66,3; 77,8)	67,5 (59,2; 73,2)*
стоя	79,8 (68,6; 88,1)	71,5 (58,5; 79,5)*	82,6 (75,0; 88,5)	75,2 (64,4; 81,3)*
LF , мс ²				
лежа	87 (48; 147)	114 (58; 192)	144,5 (59,5; 260)	207,5 (73,5; 435)*
стоя	99 (36; 321)	66 (41; 122)	138 (54; 167)	95,5 (58,5; 261,5)
HF , мс ²				
лежа	151 (65; 257)	170 (90; 218)	106,5 (55; 298,5)	177,5 (67,5; 378)
стоя	92 (34; 163)	76 (34; 160)	47 (25,5; 109,5)	102 (23,5; 232)
Количество приступов стенокардии за неделю	23 ± 4	9 ± 5*	24 ± 2	11 ± 6*
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки	7 ± 2	4 ± 1*	8 ± 2	5 ± 2*
Среднее АД лежа, мм рт. ст.	123 (113; 140)	126 (106; 136)	120 (110; 133)	118 (106; 136)

дии за неделю и принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки) выявлено не было.

Спектральные показатели ВСР (мощность LF - и HF -диапазонов, средняя ЧСС) и суммарный процент синхронизации S_{cp} 0,1 Гц-ритмов были относительно независимыми показателями, что подтверждено при попытке построения множественных регрессионных моделей зависимости суммарного процента синхронизации от спектральных характеристик ВСР. При этом степень ошибки полученных уравнений регрессии была значительно выше критического уровня ($p > 0,05$), а коэффициент R^2 уравнений множественной регрессии для различных комбинаций изучаемых параметров составил от 0,027 до 0,36.

Достоверных различий динамики относительного времени синхронизации в исследуемых группах в зависимости от достигнутой максимально переносимой суточной дозы метопролола (метокард, метокард-ретард) не было выявлено. Также не было выявлено достоверных различий по динамике всех изучаемых в данной работе параметров между больными ИБС, получавшими 200 мг метопролола в сутки в виде двукратного приема метокарда по 100 мг и однократного утреннего приема 200 мг метокарда-ретард.

Обсуждение

Необходимость применения препаратов группы БАБ при лечении больных ИБС, перенесших ИМ, в настоящее время общепризнана [25, 26]. Отсутствие достоверных различий по динамике ЧСС при лечении метопрололом между двумя исследуемыми подгруппами больных позволяет утверждать, что степень влияния метопролола на симпатический отдел вегетативной нервной системы в них была сопоставимой. Лечение метопрололом обеспечило значимый антиангинальный эффект у всех больных ИБС, т. е. между группами больных не было статистически достоверных различий по данному показателю, что свидетельствует об адекватности применявшихся в исследовании доз метопролола.

Частой врачебной ошибкой при назначении БАБ является применение малых доз этих препаратов [27]. Однако возникает вопрос: всегда ли необходимо увеличивать дозы БАБ (в частности, метопролола) до максимальных переносимых (целевых) при лечении больных ИБС, перенесших ИМ? Изучение динамики качества функционального взаимодействия отделов ССС на фоне лечения позволяет сформировать принципиально новый подход к оценке его эффективности.

Полученные результаты показывают, что динамика качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов на фоне приема БАБ (в частности, метопролола) у больных ИБС, перенесших ИМ около 6 мес назад, носит разнонаправленный характер, что обусловлено, вероятно, индивидуальными особенностями функционирования вегетативного управления ССС. Так, подгруппа А характеризовалась до начала лечения достоверным снижением качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ходе ортостатической пробы, что свидетельствует о неадекватности механизмов адаптации ССС к изменяющимся ус-

ловиям функционирования и нарушении функциональной общности сердца и периферических сосудистых территорий. После проведения курса лечения максимальными переносимыми дозами метопролола у этих больных наблюдалось достоверное снижение абсолютных значений суммарного процента синхронизации S_{cp} в положении лежа, однако при этом отмечалось достоверное улучшение качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в положении стоя (относительно исходных значений до лечения). Подобные изменения обеспечивают улучшение адаптационных возможностей ССС в целом при переходе в положение ортостаза, когда согласованная работа сердца и сосудов МЦР особенно важна для поддержания стабильности системного кровотока. Увеличение качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении сосудов МЦР в ходе ортостатической пробы можно считать наиболее функционально адекватными настройками системы вегетативного управления ССС.

В подгруппе Б наблюдались изменения свойств вегетативного управления ССС на фоне лечения метопрололом, обратные таковым в подгруппе А. Данная подгруппа больных характеризовалась повышением качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ходе ортостатической пробы до начала терапии БАБ, что можно расценивать как адекватную адаптационную реакцию вегетативного управления. После лечения метопрололом у этих больных при переходе в положение ортостаза наблюдалось достоверное снижение качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов, что свидетельствует о нарушении адекватных адаптационных реакций в ССС.

Возможно, что выявленные различия между указанными подгруппами по динамике параметров синхронизации были обусловлены селективностью действия метопролола на β -адренорецепторы сердца, при этом у одной категории больных ИБС блокада их способствует восстановлению функциональных взаимодействий между сердцем и региональными сосудистыми территориями, а у другой категории больных ИБС подобное фармакологическое воздействие способствует дальнейшей десинхронизации отделов ССС.

Блокада β -адренорецепторов модулирует активность 0,1 Гц-механизмов вегетативного управления сердцем за счет изменения свойства петли обратной связи. При этом активность эфферентного звена контура управления снижается, что изменяет свойства потока афферентной информации от сердца в сосудодвигательный центр, происходит перенастройка всего вегетативного управления ССС, что проявляется повышением активности 0,1 Гц-контура вегетативного управления сердцем в виде достоверного увеличения мощности LF -диапазона спектра ВСР на фоне лечения метопрололом у всех включенных в исследование больных ИБС. Однако группа с положительной динамикой параметров синхронизации 0,1 Гц-ритмов на фоне лечения метопрололом (подгруппа А) характеризуется достоверно меньшими значениями мощности LF -диапазона спектра ВСР относительно подгруппы Б, что свидетельствует о более низкой активности 0,1 Гц-контура управления сердечной функци-

ей. Вероятно, в случае, когда низкое качество синхронизации 0,1 Гц-механизмов управления в ССС обусловлено преобладанием активности 0,1 Гц-контура управления кровенаполнением сосудов МЦР над таковым сердца (например, при исходно сниженной функциональной активности 0,1 Гц-контура управления сердцем), увеличение активности последнего позволяет восстановить нормальное взаимодействие данных механизмов вегетативного управления. В случае же, когда преобладает активность 0,1 Гц-контура управления сердцем, увеличение его активности способствует дальнейшей десинхронизации 0,1 Гц-ритмов.

Выявленное статистически достоверное увеличение мощности *HF*-компоненты спектра ВСР в подгруппе Б (с отрицательными изменениями ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp}) при лечении метопрололом свидетельствует об увеличении значимости внешних дыхательных возмущений, играющих важное значение в формировании спектральной мощности данного диапазона ВСР в условиях спонтанного дыхания [28, 29], на фоне увеличения степени десинхронизации 0,1 Гц-ритма сердца с таковым в кровенаполнении сосудов МЦР, обусловленной групповыми особенностями взаимодействия данных механизмов вегетативного управления в ССС.

Достоверных различий динамики относительного времени синхронизации в исследуемых группах в зависимости от достигнутой максимальной переносимой суточной дозы метопролола (метокард, метокард-ретард) не было выявлено. Также не было выявлено достоверных различий по динамике всех изучаемых в данной работе параметров между больными ИБС, получавшими 200 мг метопролола в сутки в виде двухкратного приема в сутки метокарда 100 мг и однократного утреннего приема метокарда-ретард 200 мг.

Возвращаясь к анализу особенностей динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} в исследуемых группах, можно выявить обратную зависимость между значениями данного показателя в положении испытуемых лежа и последующей ортостатической динамикой как исходно, так и после проведенного лечения метопрололом (рис. 4, а, б). Однако при этом происходит смещение линии регрессии вдоль вертикальной оси (показатель направления ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp}) снизу вверх в группе с положительными изменениями показателя ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} 0,1 Гц-ритмов на фоне лечения метопрололом и сверху вниз — в группе с отрицательными изменениями показателя ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} . Если проанализировать подобную зависимость в общей группе больных ИБС, перенесших ИМ, то значимого смещения линии регрессии вдоль вертикальной оси не выявляется (рис. 4, в), при этом линия регрессии занимает приблизительно среднее положение между линиями регрессии, построенными для подгрупп с положительными и отрицательными изменениями показателя ортостатической динамики суммарного процента синхронизации S_{cp} на фоне лечения метопрололом. Можно

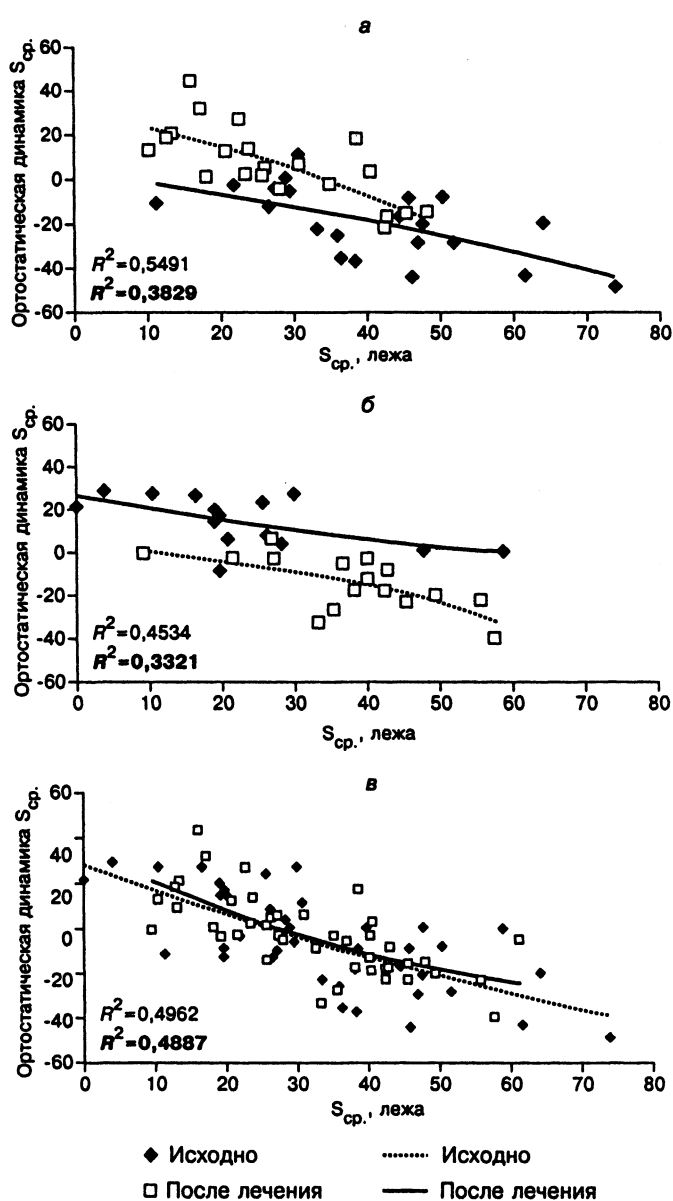


Рис. 4. Линии регрессии зависимости значений суммарного процента синхронизации S_{cp} 0,1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы от его ортостатической динамики у больных ИБС, перенесших ИМ, с положительной (а) и отрицательной (б) динамикой S_{cp} , а также в общей группе (в), исходно и после увеличения суточной дозы метопролола.

предположить, что существует относительный "оптимум" диапазона значений показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ССС на фоне β -блокады у больных ИБС, перенесших ИМ, отражающий особенности функционирования вегетативного управления ССС в условиях действия БАБ, при этом при увеличении эффекта β -блокады система управления стремится приблизиться к данному "оптимуму" независимо от исходных значений параметров синхронизации. Однако на фоне низких доз метопролола у ряда больных уже выявляются адекватные функциональные настройки механизмов, синхронизирующих работу сердца и периферических сосудистых территорий, которые значительно лучше "оптимальных" для данной категории больных, но при увеличении дозы метопролола до максималь-

ной переносимой настройки вегетативного управления стремятся к достижению "оптимальных" значений, ухудшая в целом адаптационные возможности ССС. Предположение о наличии определенного функционального "оптимума" диапазона значений показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ССС на фоне β -блокады у больных ИБС, перенесших ИМ, подтверждается тем, что у 6 больных ИБС, которые не вошли при разделении общей группы больных ИБС ни в одну из подгрупп и у которых исходные значения показателя ортостатической динамики суммарного процента синхронизации $S_{\text{ср}}$ 0,1 Гц-ритмов ССС находились в области условно "оптимума", указанного на рис. 4, в, на фоне увеличения дозы метопролола не было выявлено значимой динамики изучаемого показателя синхронизации, т. е. он остался в данной области "оптимума".

Таким образом, у ряда больных ИБС, перенесших ИМ, характеризующихся правильной, с нашей точки зрения, исходной ортостатической адаптационной динамикой качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердце и кровенаполнении сосудов МЦР, ценой достижения лучшего антиангинального эффекта путем увеличения доз метопролола до максимальных переносимых является нарушение адаптационных реакций ССС. Возникает вопрос о правомерности подобного фармакологического воздействия (увеличение дозы до максимальной переносимой), учитывая, что коррекция антиангинальной терапии может быть произведена при помощи других групп препаратов (например, нитратов), а значимого гемодинамического эффекта подобное увеличение дозы метопролола у данной категории больных ИБС не обеспечивает.

Динамика параметров качества вегетативной регуляции отделами ССС может являться независимым критерием оценки адекватности лечения БАБ, в частности метопрололом. Возможно, что изучаемая в данной работе динамика качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов ССС окажется более важным индикатором для определения прогноза эффективности лечения, чем традиционные клинические показатели, так как параметры синхронизации 0,1 Гц-ритмов отражают качество функционального взаимодействия отделов ССС при реакциях адаптации. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Заключение

Полученные данные дают основание полагать, что может быть выработан объективный подход к оценке целесообразности и эффективности повышения суточных доз БАБ в комплексной терапии больных ИБС, перенесших ИМ, основанный на индивидуальных особенностях свойств механизмов вегетативного управления отделами ССС. При этом в качестве критерия эффективности проводимой терапии предлагается использовать качество синхронизации 0,1 Гц-колебаний в сердечном ритме и кровенаполнении сосудов МЦР.

По нашим данным, у части данных больных ИБС (37,2%) увеличение суточных доз метопролола до максимальных переносимых способствует

прогрессированию десинхронизации 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции отделами ССС, что свидетельствует о дальнейшем нарушении адаптационных реакций в этой системе и нецелесообразности такого изменения доз БАБ в комплексной терапии ИБС у данной категории больных; у 48,8% больных увеличение суточной дозы метопролола оказало выраженное положительное воздействие на механизмы вегетативного управления ССС. Синхронизация 0,1 Гц-ритмов в ВСР и колебаниях кровотока в сосудах МЦР позволяет комплексно оценивать качество взаимосвязей между функциональными компонентами ССС, тогда как спектральные характеристики ВСР обеспечивают оценку вегетативной регуляции только в отношении влияния на сердечный ритм.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 03-02-17593), CRDF (грант № REC-006) и INTAS (грант № 03-55-920).

ЛИТЕРАТУРА

1. Task Force Report. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 28–66.
2. Gilman A. G., Goodman L. S., Gilman A. Pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publ Co Inc.; 1980.
3. Malpas S. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282: 6–20.
4. 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): 352–358.
5. 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): 359–364.
6. De Boer R. W., Karemaker J. M., Stracker J. On the spectral analysis of blood pressure variability. *Am. J. Physiol.* 1986; 251 (3, pt 2): 685–687.
7. 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): 1573–1579.
8. Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am. J. Physiol. Regul. Integrat. Comp. Physiol.* 2001; 280 (4): 1105–1115.
9. Bernardi L., Passino C., Spadacini G. et al. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra. In: *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis*. Amsterdam: IOS Press; 1997. 241–252.
10. Cevese A., Grasso R., Poltronieri R., Schena F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (1): 7–16.
11. Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J. Hypertens.* 2000; 18 (12): 1709–1719.
12. Richter D. W., Spyer K. M. Cardiorespiratory control. In: *Central regulation of autonomic function*. New York: Oxford University Press; 1990. 189–207.
13. Sleight P., La Rovere M. T., Mortara A. et al. Physiology and pathophysiology of heart rate variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin. Sci.* 1995; 88 (1): 103–109.
14. 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): 305–318.
15. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001; 410: 277–284.
16. Janson N. B., Balanov A. G., Anishchenko V. S., McClintock P. V. E. Phase relationships between two or more interacting

- processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. Phys. Rev. E 2002; 65: 036212.
17. Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Gridnev V. I. et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. Phys. Rev. E 2003; 68: 041913.
 18. Schefer C., Rosenblum M. G., Kurths J., Abel H.-H. Heartbeat synchronized with ventilation. Nature 1998; 392: 239—240.
 19. Киселев А. Р., Гріднев В. И., Бєснатов А. Б. и др. Синхронизация 0,1 Гц-ритмов в вегетативном управлении сердечно-сосудистой системой в норме и при инфаркте миокарда. Анналы аритмол. 2005; 2 (прил.): 22.
 20. Pikoisky A. S., Rosenblum M. G., Osipov G. V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. Physica D 1997; 104: 219—238.
 21. 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—3294.
 22. Пономаренко В. И., Гріднев В. И., Прохоров М. Д. и др. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием. Биомед. технол. и радиоэлектрон. 2004; 8—9: 40—51.
 23. Stefanovska A., Hohiu M. Spatial synchronization in the human cardiovascular system. Progr. Theor. Phys. 2000; 139 (suppl.): 270—282.
 24. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043—1065.
 25. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 1997; 18: 394—413.
 26. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2003; 24: 28—66.
 27. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Лечение больных стабильной стенокардией (алгоритм). Consilium Medicum 2005; 5: таблица.
 28. Киселев А. Р., Киричук В. Ф., Колижирин О. М., Гріднев В. И. Возможность применения компонент спектра вариабельности сердечного ритма для изучения вегетативного управления сердцем. Саратов. науч.-мед. вестн. 2003; 2 (3): 20—28.
 29. Киселев А. Р., Киричук В. Ф., Колижирин О. М., Гріднев В. И. Интерпретация высокочастотной компоненты спектра вариабельности сердечного ритма при проведении функциональных проб с управляемым дыханием. В кн.: Сборник тезисов X научно-практической конф. с международным участием "Актуальные проблемы кардиологии", Тюмень, 27—28 нояб. 2003 г., Тюмень; 2003. 67.

Поступила 21.06.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.254.1.03:616.12-008.331.11.015.42

А. А. Семенкин

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ НЕГАТИВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТИАЗИДНЫМИ ДИУРЕТИКАМИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Омской государственной медицинской академии; отделение УЗИ сердечно-сосудистой системы Омского клинического диагностического центра

Цель исследования. Оценить влияние гипотензивного и метаболических эффектов тиазидных диуретиков на функцию сосудистого эндотелия и коронарный риск (КР) при лечении больных артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включили 50 больных АГ, на протяжении 12 нед получавших лечение индапамидом-ретард ($n = 25$) или гидрохлоротиазидом ($n = 25$). Оценивали динамику артериального давления, уровней липидов и глюкозы в крови, КР, рассчитанного по Фремингемскому алгоритму, реакции плечевой артерии на зависимый и независимый от эндотелия стимулы, исследовавшейся при помощи ультразвука высокого разрешения.

Результаты. Индапамид-ретард (1,5 мг/сут) и гидрохлоротиазид (25 мг/сут) проявили сходную гипотензивную эффективность. Индапамид оказался метаболически нейтральным, тогда как при лечении гидрохлоротиазидом повысились уровни триглицеридов и глюкозы в крови на 15,3% ($p < 0,05$) и 12,2% ($p < 0,05$) соответственно. Расчетный КР снизился при лечении индапамидом-ретард на 21,3% ($p < 0,01$) и практически не изменился при лечении гидрохлоротиазидом. Выявлены достоверные межгрупповые различия по влиянию на зависимую от эндотелия вазодилатацию с тенденцией к улучшению под влиянием индапамида (8,9%; $p = 0,10$) и достоверным ухудшением под влиянием гидрохлоротиазида (-17%; $p < 0,05$). Изменения уровней липидов при лечении гидрохлоротиазидом имели прямую связь с изменениями расчетного КР ($r = 0,69$, $r = 0,58$ и $r = 0,57$ соответственно; $p < 0,01$), а изменения уровня глюкозы в крови были обратно связаны с изменениями функции сосудистого эндотелия ($r = -0,52$, $p < 0,01$). При лечении индапамидом подобных зависимостей выявлено не было.

Заключение. Негативные метаболические эффекты гидрохлоротиазида уже на ранних этапах лечения приводят к неблагоприятным изменениям функции сосудистого эндотелия. Эти изменения могут быть использованы в качестве прогностических маркеров риска при лечении больных АГ тиазидными диуретиками.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, тиазидные диуретики, метаболические эффекты, коронарный риск, сосудистый эндотелий