

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ОСТЕОПОРОЗОМ ПРИ ЛІКУВАННІ БІСОПРОЛОЛОМ ТА ЛІЗИНОПРИЛОМ

Н.І. Ярема

Тернопільський державний медичний університет імені І. Горбачовського

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, варіабельність ритму серця, остеопороз, бісопролол, лізиноприл.

Проблема гіпертонічної хвороби або есенціальної гіпертензії (ЕГ) перебуває в центрі уваги сучасної медицини в зв'язку з підвищеним ризиком розвитку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією серцево-судинних ускладнень, особливо пов'язаних з атеросклеротичним ураженням судин. Доволі часто при гіпертонічній хворобі, особливо в жінок у постменопаузальному періоді виявляють супутнє порушення мінеральної щільності кісток (МЩК) у формі остеопенії чи остеопорозу [3]. З'ясувалося, що у прогресуванні атеросклерозу та остеопорозу є чимало спільних патогенетичних механізмів [2, 7]. Важливе значення має надмірна стимуляція симпатичної нервової системи з вегетативною дисрегуляцією [1, 8]. Оскільки артеріальна гіпертензія потребує практично постійного медикаментозного контролю, важливою проблемою є не тільки антигіпертензивна активність препаратів, а й стан нейрогуморальної регуляції і метаболічних змін, які виявляються в разі тривалого прийому антигіпертензивних препаратів.

Серед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) клінічний інтерес викликає лізиноприл, який не проходить первинну біотрансформацію в печінці для утворення активних метаболітів, не має сульфгідрильної групи. Є дані деяких авторів про достатню антигіпертензивну активність та безпечність його застосування у пацієнтів з метаболічними порушеннями [5]. В літературі наведено неоднозначні дані про вплив пролонгованих ІАПФ на стан нейрогуморальної регуляції і симпатичний тонус при ЕГ. Альтернативними антигіпертензивними препаратами з доведеним обмежувальним впливом на гіперсимпатикотонію є бета-блокатори (ББ) [4], але практично немає клінічних даних про безпечність їх використання у пацієнтів з різними метаболічними факторами, зокрема при супутніх остеопенії чи остеопорозі.

Мета дослідження — виявити особливості вегетативної регуляції у хворих на ЕГ при супутньому остеопорозі та оцінити ефективність ІАПФ лізиноприлу і ББ бісопрололу та їхній вплив на вегетативні й метаболічні порушення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 98 хворих: 59 (29 чоловіків і 30 жінок) віком 34—65 років (в середньому $47,5 \pm 5,6$) року з ЕГ II стадії з супутнім остеопорозом чи остеопенією і середньою тривалістю захворювання $(8,2 \pm 1,4)$ року (основна група) і 39 з I стадією ЕГ (19 чоловіків та 20 жінок) віком 32—59 років (в середньому $44,0 \pm 4,8$) року без супутніх порушень мінеральної щільності кісток, з тривалістю ЕГ $(7,8 \pm 1,5)$ року (група порівняння). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб (15 чоловіків і 15 жінок) віком 29—62 роки (в середньому $43 \pm 5,3$) року з нормальною мінеральною щільністю кісток.

Стан кісткової тканини оцінювали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми «Lunar». Вивчали такі параметри: BMD — bone mineral density — мінеральну щільність губчастої кістки поперекового відділу хребта в $г/см^2$; відносні показники — T — у SD (standard deviations) — одиницях стандартних відхилень і відсоток від рівня мінеральної щільності кісток здорових молодих людей; показники Z і відсоток стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ: остеопороз — МЩКТ нижче від середнього рівня піка кісткової маси на понад 2,5 SD; остеопенія — відповідно на 1—2,5 SD. Серед пацієнтів із супутніми порушеннями МЩК (основна група) у 44 (74,5%) осіб діагностували остеопенію I—III ступенів, у 15 (25,5%) виявлено остеопороз.

Вивчення варіабельності ритму серця (ВРС) є доступним та інформативним методом, що дає змогу вивчати кількісні характеристики функціонування вегетативної нервової системи (ВНС). Дослідження ВРС у всіх обстежених досліджували в лежачому положенні і в умовах активної ортостатичної проби згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології [9], за допомогою апаратно-програмного комплексу «Кардіоспектр» (компанії «Сольвейг», Київ). Аналізуючи ВРС, використовували такі параметри спектрального аналізу: LF — потужність спектра ділянки низьких частот, VLF — дуже низьких частот; HF — високих частот, LF/HF — показник симпатопарасимпатичного індексу.

Добове моніторування АТ проводили з використанням портативних моніторів АВР-02. В добовому профілі АТ розраховували такі показники: середні значення систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день, ніч, варіабельність АТ, добовий індекс (ДІ), вранішнє підвищення АТ, який оцінювали за величиною і швидкістю ранішнього підйому АТ.

29 хворим основної групи призначали антигіпертензивну терапію лізиноприлом («Лізиноприл-ратіофарм», компанія «Ratiopharm», Німеччина) в дозі 10—20 мг 1 раз на добу, решта 30 хворих основної групи отримували бісопролол («Бісопролол-ратіофарм», компанія «Ratiopharm», Німеччина) в добовій дозі 5—10 мг на одноразовий прийом. Дослідження проводили до і через 2 міс проведення антигіпертензивної терапії. В групі порівняння отримували таку ж антигіпертензивну терапію як і в основній групі: лізиноприл призначали 10—20 мг/добу 18 хворим, бісопролол — 21 пацієнту 5—10 мг на добу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми MS Excel. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі ВРС у хворих з ЕГ в порівнянні з контрольною групою здорових осіб (таблиця) виявлено достовірно нижчі показники LF і особливо HF, що відображає зменшену ВРС у хворих на ЕГ. Проведений аналіз структури спектра нейрогуморальної регуляції свідчить про суттєве зниження парасимпатичних впливів і барорефлекторної чутливості у пацієнтів з ЕГ. Порівняння даних ВРС в I (основній) групі хворих зі зниженою МЦК та II

групі пацієнтів із нормальною МЦК виявило: при порушеннях МЦК більш значне зниження HF і підвищення коефіцієнта LF/HF ($P < 0,05$), що свідчить про вираженішу гіперсимпатикотонію та парасимпатичну недостатність у хворих з ЕГ при супутньому остеопорозі. Очевидно, він поглиблює наявні у хворих з ЕГ вегетативні розлади.

Після 2-місячного прийому лізиноприлу в 14 хворих з ЕГ основної групи показники добового моніторування АТ (ДМАТ) нормалізувалися, у решти пацієнтів добовий профіль АТ досяг межових значень. Виявлене зниження середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ ($P < 0,05$) і ДАТ ($P < 0,05$) свідчить про високу денну та нічну антигіпертензивну активність препарату. Крім того, у 16 випадках тією чи іншою мірою зменшилась добова варіабельність АТ. Аналіз індивідуальної динаміки вираженості двофазного ритму АТ засвідчив: застосування лізиноприлу не змінювало нормального ритму АТ. У 7 пацієнтів з типом нон-діпер настало відновлення нормального двофазного добового ритму, у 2 пацієнтів змінився тип найт-пікери на нон-діпери.

Позитивні результати дістали і після лікування бісопрололом хворих основної групи протягом 2 місяців. Добовий профіль АТ нормалізувався у 15 хворих, межових значень АТ вдалось досягти у 12 хворих. Про значну антигіпертензивну активність бісопрололу свідчить зниження як середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ ($P < 0,05$), так і ДАТ ($P < 0,05$). Нормальний двофазний ритм АТ під впливом бісопрололу не змінювався. У пацієнтів з порушеним двофазним ритмом спостерігалися такі зміни: у 2 пацієнтів з типом нон-діпер добовий ритм нормалізувався, а в 3 поліпшився за рахунок зниження нічних підйомів АТ. Після лікування бісопрололом у 14 пацієнтів зменшилась швидкість вранішнього підвищення АТ.

У хворих на ЕГ в основній групі МЦК істотно не змінилась при лікуванні як лізиноприлом: з $(0,912 \pm 0,024)$ до $(0,939 \pm 0,028)$ г/см² ($P > 0,05$), так і бісопрололом: з $(0,908 \pm 0,030)$ до $(0,927 \pm 0,021)$ г/см² ($P > 0,05$), при контрольному значенні $(1,173 \pm 0,030)$ г/см². Наведені дані виявляють тенденцію до поліпшення сенситометричних показників.

Аналіз показників ВРС у пацієнтів з ЕГ в основній групі виявив наступні результати. При лікуванні лізиноприлом зростала загальна потужність спектра вегетативної регуляції за рахунок всіх її компонентів, але найбільшою мірою — за рахунок

Таблиця. Середні значення спектральних показників ВРС у обстежених

Показник	Контрольна група	Основна група	Група порівняння
LF, мс ²	1240 ± 246	884 ± 91*	945 ± 102
HF, мс ²	960 ± 153	453 ± 83*	598 ± 79*
LF/HF, ум. од.	1,6 ± 0,2	2,2 ± 0,2*	1,9 ± 0,2

Примітка. * Достовірність порівняно з контрольною групою.

достовірного підвищення HF — на 21,9% ($P < 0,05$) і меншою мірою — LF — на 14,2% ($P > 0,05$). Коефіцієнт LF/HF дещо зменшився, що свідчить про певний обмежувальний вплив лізиноприлу на активність симпатичної нервової системи.

Після терапії бісопрололом значно збільшилася потужність HF на 29,3% ($P < 0,05$), тобто більше ніж після прийому лізиноприлу, LF змінювалася недостовірно. Коефіцієнт LF/HF достовірно зменшився з $2,2 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,1$ ($P < 0,05$), головним чином за рахунок значного зростання HF — парасимпатичної складової загальної потужності спектра ВРС, яка за даними деяких авторів, вважається компонентою швидкого реагування [6]. Це відображає істотне зменшення гіперсимпатикотонії і зниження ступеня парасимпатичної недостатності, що виявлено у хворих з ЕГ до призначеного лікування.

При ЕГ з нормальною МЩК (група порівняння) антигіпертензивна активність лізиноприлу і бісопрололу була подібною до тієї, що мали хворі основної групи. Після прийому протягом двох місяців лізиноприлу в 10 пацієнтів з ЕГ основної групи показники добового моніторингу АТ (ДМАТ) нормалізувалися, у 7 випадках добовий профіль АТ досяг межових значень. Виявлено достовірне зниження середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ ($P < 0,05$) і ДАТ ($P < 0,05$), у хворих зменшилася добова варіабельність АТ. Терапія лізиноприлом не змінювала нормальний циркадний ритм АТ. У 4 пацієнтів з типом нон-діпер відновився нормальний двофазний добовий ритм, у 2 пацієнтів добовий ритм поліпшився за рахунок зниження нічного підвищення АТ.

Після застосування бісопрололу в основній групі добовий профіль АТ нормалізувався в 11 хворих, у інших вдалося досягти межових значень. Після лікування достовірно знизився середньодобовий,

середньоденний і середньонічний САТ. Серед пацієнтів з порушеним двофазним ритмом у 2 випадках із типом нон-діпер добовий ритм встановився. Після терапії лізиноприлом і бісопрололом зменшувалася величина і швидкість вранішнього підвищення АТ.

Індивідуальний аналіз динаміки денситометричних показників у групі порівняння не виявив їхнього погіршення при лікуванні лізиноприлом і бісопрололом.

Показники спектрального аналізу ВРС у пацієнтів, які приймали лізиноприл, змінювалися таким чином: потужність HF збільшилася на 23,5% ($P < 0,05$), LF — на 12,9% ($P > 0,05$), коефіцієнт LF/HF зменшився з $(1,9 \pm 0,2)$ до $(1,7 \pm 0,2)$ і практично не відрізнявся від контрольних значень, тобто загальна тенденція змін ВРС виявилася подібною до динаміки показників у основній групі. Лікування хворих бісопрололом сприяло значному зменшенню ознак гіперсимпатикотонії: достовірно знизився коефіцієнт LF/HF за рахунок зростання потужності HF спектра ВРС.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на есенціальну гіпертензію виявлено достовірне зниження спектральних показників ВРС: зменшення HF і підвищення коефіцієнта LF/HF. Порушення ВРС були більше виражені при ЕГ із супутнім остеопорозом.

2. Після лікування лізиноприлом спектральні показники ВРС збільшилися за рахунок всіх компонент, особливо HF, коефіцієнт LF/HF дещо знизився.

3. Бісопролол зменшував гіперсимпатикотонію у пацієнтів з ЕГ: значно зменшився LF/HF коефіцієнт і достовірно зросла потужність спектра HF компоненти ВРС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабунц І.В., Миріджанян Э.М., Івченко Н.В. Использование показателей вариабельности сердечного ритма при количественной оценке структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы // Рос. кард. журн.— 2004.— № 4.— С. 23—26.
2. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // Кардиология.— 2002.— № 3.— С. 80—82.
3. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз.— К., 2002.— 356 с.
4. Поливода С.Н., Черепок А.А., Солов'юк А.О. Коррекция симпатoadренальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью: потенциальные возможности карведилола // Укр. кард. журн.— 2004.— № 1.— С. 86—92.
5. Соколов Д.В., Мясоєдова С.Е., Вороб'єва Е.В. Особенности нейровегетативных нарушений у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением

и подходы к гипотензивной коррекции // Кардиология.— 2005.— № 5.— С. 43—45.

6. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В. Вариабельность ритма сердца и эффективность карведилола и гидрохлоротиазида в лечении артериальной гипертонии // Укр. кард. журн.— 2003.— № 1.— С. 115—119.

7. Barendts E.L., Berman M., Kukreja S.C. et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women // Calcif Tissue Int.— 1998.— 62.— P. 209—213.

8. Collier DJ, Bernardi L, Angell-James J et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability as predictors cardiovascular outcome in hypertensive patients with multiple risk factors for coronary disease // J. Hum. Hypertens.— 2001.— 43.— P. 57—60.

9. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Eur. Heart J.— 1996.— Vol. 17.— P. 354—381.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОПОРОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БИСОПРОЛОЛОМ И ЛИЗИНОПРИЛОМ

Н.И. Ярема

Целью нашего исследования было выявить особенности вегетативной регуляции у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) при сопутствующем остеопорозе и оценить эффективность лизиноприла и бисопролола и их влияние на вегетативные и метаболические нарушения. Обследовано 98 больных с ЭГ II стадии: 59 — с сопутствующим остеопорозом и 39 — без сопутствующих нарушений минеральной плотности костей (МПК), а также 30 практически здоровых лиц. Для лечения пациентам назначали лизиноприл в дозе 10—20 мг/сут или бисопролол в суточной дозе 5—10 мг. При ЭГ выявлено достоверное снижение спектральных показателей ВРС и повышение коэффициента LF/HF. Нарушения ВРС были более выражены у больных с ЭГ с сопутствующим остеопорозом. После лечения лизиноприлом спектральные показатели ВРС увеличились за счет всех компонент, особенно HF, коэффициент LF/HF несколько снизился. Бисопролол уменьшал гипертоническую реакцию у пациентов с ЭГ, что проявилось значительным уменьшением LF/HF коэффициента и достоверным увеличением мощности спектра HF компоненты ВРС.

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OSTEOPOROSIS AT MEDICAL TREATMENT WITH BISOPROLOL AND LISINAPRIL

N.I. Yarema

The aim of our research was to expose the features of the sympathetic-vagal control at the patients that suffer from essential hypertension (EH) with concomitant osteoporosis and estimate efficiency of lisinopril and bisoprolol and their influence on sympathetic-vagal and metabolic violations. 98 patients with II stage EH have been examined: 59 subjects with concomitant osteoporosis and 39 — without concomitant violations of bone mineral density (BMD) and 30 practically healthy persons. Medical treatment for the patients included lisinopril in a dose 10—20 mg once a day or bisoprolol in daily dose 5—10 mg. The significant reduction of HRV spectral indexes and the increase of the LF/HF coefficient have been exposed in the patients with EH. Violations of HRV were more expressed at patients with EH and concomitant osteoporosis. After medical treatment by lisinopril spectral indexes of HRV were increased due to all components, especially HF, LF/HF coefficient decreased to some extent. Bisoprolol diminished hypersympateticotonia at patients with EH, that manifested in considerable reduction of the LF/HF coefficient and significant increase of HF component power of HRV.