

Связь между антигипертензивным эффектом β -адреноблокаторов и исходной суточной вариабельностью синусового ритма

А.В.Соболев¹, П.Г.Талабанов², Г.В.Рябыкина¹, Е.Ш.Кожемыкина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

²ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России. 249032, Россия, Обнинск, пр-т Ленина, д. 85

✉ecg.newtekh@gmail.com

Цель – выявление особенностей суточной вариабельности синусового ритма (ВСР), влияющих на проявления антигипертензивного эффекта β -адреноблокаторов и установить связь этого эффекта с динамикой суточной ВСР.

Материал и методы. 52 больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени в возрасте от 32 до 60 лет (21 мужчина и 31 женщина) прошли общеклиническое и функциональное обследование с использованием бифункционального мониторинга электрокардиограммы и артериального давления (АД) до и после лечения карведилолом, небивололом и бисопрололом. Оценивались мониторное среднесуточное систолическое (МСАД) и диастолическое (МДАД) давление в сопоставлении с распределением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток и величиной ВСР, отвечающей различным диапазонам ЧСС.

Результаты. Показано, что в группах с достигнутым (ДЦУ) и не достигнутым (НДЦУ) целевым уровнем АД исходные среднегрупповые значения параметров МСАД и МДАД и распределения ЧСС в течение суток были практически одинаковыми. Достижение целевых уровней среднесуточного АД (САД \leq 130 мм рт. ст. и ДАД \leq 80 мм рт. ст.) связано с исходными количественными параметрами суточной ВСР, отвечающими различным диапазонам изменения ЧСС. Различия между ВСР в группах ДЦУ и НДЦУ появляются в диапазонах ЧСС $<$ 75 уд/мин: в группе ДЦУ исходные величины ВСР больше, чем в группе НДЦУ. В диапазоне ЧСС 69–75 уд/мин межгрупповые различия величин ВСР становятся достоверными. В результате терапии исходно высокие среднегрупповые значения ВСР в группе ДЦУ снижаются, а в группе НДЦУ остаются неизменными.

Заключение. При исходно высоких значениях ВСР в диапазоне ЧСС 69–75 уд/мин вероятность снижения АД до целевого уровня при лечении β -адреноблокаторами повышается. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вариабельность ритма, лечение β -адреноблокаторами, целевой уровень снижения артериального давления, суточное распределение частоты сердечных сокращений при артериальной гипертензии.

Для цитирования: Соболев А.В., Талабанов П.Г., Рябыкина Г.В., Кожемыкина Е.Ш. Связь между антигипертензивным эффектом β -адреноблокаторов и исходной суточной вариабельностью синусового ритма. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 24–29. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000029

The relationship between the antihypertensive effect of β -adrenergic blockers and the initial daily variability of sinus rhythm

[Clinical trial]

A.V.Sobolev¹, P.G.Talabanov², G.V.Ryabykina¹, E.Sh.Kozhemyakina¹

¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15A;

²Federal State Clinical Hospital №8 of FMBA of Russia. 249032, Russian Federation, Obninsk, pr-t Lenina, d. 85

✉ecg.newtekh@gmail.com

For citation: Sobolev A.V., Talabanov P.G., Ryabykina G.V., Kozhemyakina E.Sh. The relationship between the antihypertensive effect of β -adrenergic blockers and the initial daily variability of sinus rhythm. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 24–29.

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000029

Abstract

The objective of the study was to identify the features of the daily sinus rhythm variability (HRV), affecting the manifestations of the antihypertensive effect of β -adrenergic blockers and to establish the connection of this effect with the dynamics of the daily HRV.

Material and methods. 52 patients with grade 1–2 degree essential arterial hypertension (32 to 60 years old – 21 men and 31 women) underwent general clinical and functional examination using bifunctional monitoring of ECG and blood pressure before and after treatment with carvedilol, nebivolol and bisoprolol. Monitor daily mean systolic (MSAD) and diastolic (MDAD) pressure were assessed in comparison with the distribution of heart rate during the day and the amount of HRV corresponding to different ranges of heart rate.

Results. The initial average group values of the MSAD and MDAD parameters and the HR distribution during the day were equal in groups with achieved (ABP) and not achieved (NABP) target blood pressure levels. Achievement of target levels of mean daily blood pressure (SBP \leq 130 mm Hg and DBP \leq 80 mm Hg) is associated with the initial quantitative parameters of daily HRV, corresponding to different ranges of HR. Differences between HRV in the ABP and NABP groups appear in the HR ranges of less than 75 beats/min: the initial values of HRV are greater in the ABP group than in the NABP group. In the range of heart rates 69–75 beats/min, the differences in HRV values become significant. As a result of therapy, the initially high mean group values of HRV in the ABP group decrease, while in the NABP group they remain unchanged.

Conclusion. With initially high values of HRV in the heart rate range of 69–75 beats/min, the likelihood of a decrease in blood pressure to the target level during treatment with β -adrenergic blockers increases.

Key words: arterial hypertension, heart rate variability, treatment with β -adrenergic blockers, target level of blood pressure; daily distribution of heart rate.

Введение

В современной клинической практике для снижения артериального давления (АД) используются 5 основных групп препаратов [1]: β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, диуретики и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Несмотря на появившиеся в последнее время критические замечания по поводу действия β -АБ у больных артериальной гипертензией (АГ) [2], препараты этого класса по-прежнему широко используются при лечении АГ.

Антигипертензивное действие различных β -АБ реализуется за счет ослабления сократительной способности миокарда и уменьшения сердечного выброса. В результате их действия наблюдается торможение секреции ренина, изменяются барорефлекторные механизмы дуги аорты и каротидного синуса, в результате блокады пресинаптических рецепторов происходит уменьшение высвобождения норадреналина, уве-

личивается высвобождение вазодилатирующих веществ, уменьшается общее периферическое сопротивление.

Связь β -АБ с рецепторами бывает различная у разных препаратов. Причем прочность связи с рецептором определяет клинический эффект и дозу препарата. Те препараты, у которых связь больше, соответственно менее подвержены конкуренции медиатора норадреналина на уровне рецептора. В связи с этим терапевтические дозы бисопролола и карведилола ниже, чем у атенолола либо метопролола, у которых связь с β -адренорецептором менее прочная.

Снижение АД и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) лежит в основе обоснования применения β -АБ для лечения АГ. Во Фремингемском исследовании было показано, что у больных АГ ЧСС была выше, чем у здоровых лиц. Летальность у гипертоников возрастала по мере увеличения ЧСС [3, 4]. Подобная закономерность сохранялась как у молодых (18–30 лет), так и пожилых (старше 60) лиц. Подобные наблюдения охваты-

вают до 30% гипертоников [5]. Одним из патогенетических механизмов АГ является повышенная активность симпатической нервной системы и снижение тонуса парасимпатической системы. Аденоблокаторы являются патогенетической терапией.

Обычно при определении ЧСС используются ее офисные значения (ЧСС покоя), на которые влияет множество дополнительных факторов. В различных исследованиях показано, что более устойчивой к воздействиям на организм человека является среднесуточная ЧСС, определяемая по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Поэтому считается целесообразным использование данных ХМ ЭКГ при выборе лекарственных препаратов и оценке их влияния на сердечный ритм. Известно, что при среднесуточной ЧСС < 75 уд/мин и/или средней за ночь ЧСС < 70 уд/мин использовать β -АБ надо осторожно, так как их прием может повысить риск возникновения сердечных событий [1, 6, 7].

С другой стороны, синусовый ритм в течение суток – сложный процесс, характеризовать который только ЧСС покоя или среднесуточной ЧСС явно недостаточно. Повышение АД может вызываться различными причинами, по-разному проявляющимися в изменчивости синусового ритма (ВСР). В частности, антигипертензивная эффективность препарата далеко не всегда коррелирует с исходной среднесуточной ЧСС и ее динамикой под действием препарата.

Цель исследования – выявление особенностей суточной ВСР, влияющих на проявления антигипертензивного эффекта β -АБ и установление связи этого эффекта с динамикой суточной ВСР.

Материал и методы исследования

Обследуемые группы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования больных эссенциальной АГ, проходивших лечение в отделе системных гипертензий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» и ФГБУЗ КБ №8 ФМБА России.

В исследование включены 52 больных эссенциальной АГ 1–2-й степени в возрасте от 32 до 60 лет (21 мужчина и 31 женщина), находившихся на монотерапии различными β -АБ, в том числе:

- 25 больных, получавших α - β -АБ карведилол в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 мес;
- 18 больных, получавших β -АБ небиволол в дозе 2,5–5 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 мес;
- 9 больных, получавших β -АБ бисопролол в дозе 2,5–5 мг 1–2 раза в сутки в течение 2–5 нед.

Условием включения в исследование являлось наличие синусового ритма без пароксизмов мерцательной аритмии. Критерии исключения описаны в работе П.Г.Талабанова и соавт. [8].

Группу контроля составили 42 добровольца в возрасте от 30 до 59 лет без выявленной по результатам обследования патологии сердечно-сосудистой системы.

Протокол

Всем больным АГ выполнялось общее клинико-инструментальное обследование согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1] и суточное бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД. После курса лечения у всех больных АГ суточное бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД проводилось повторно.

Обследуемым из группы контроля проводилось суточное мониторирование ЭКГ.

ХМ ЭКГ и суточное бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД проводились с использованием системы «Союз» фирмы «ДМС Передовые технологии» (Москва, Россия). Мониторирование проводилось амбулаторно в условиях нормальной жизнедеятельности пациентов. АД измерялось каждые 30 мин в дневное время (с 7 до 23 ч) и каждые 60 мин в ночное время (с 23 до 7 ч). Данные автоматического анализа ЭКГ и измерений АД просматривались и при необходимости редактировались в диалоговом режиме.

Исследуемые параметры АД. В настоящей работе исследовались 2 параметра, определяемые по результатам суточного мониторирования АД: мониторное среднесуточное систолическое (МСАД) и мониторное среднесуточное диастолическое (МДАД) АД. Антигипертензивный эффект β -АБ оценивали по достижению целевых уровней снижения МСАД и МДАД. Целевой уровень снижения АД считался достигнутым, если МСАД снижалось до 130 и менее мм рт. ст., а МДАД – до 80 мм рт. ст., и недостижимым, если хотя бы одна из величин МСАД и МДАД не снижалась до указанного уровня [1].

Исследуемые параметры сердечного ритма. По результатам суточного мониторирования определялись параметры ВСР с использованием метода, описанного в работах А.В.Соболева [9, 10]. Суть метода составляют 2 подхода к анализу ВСР:

1. Ритмограмму разбивали на короткие участки по 33 последовательных интервала *RR*. На каждом участке определяли ЧСС и вариацию короткого участка ритмограммы (ВКР), характеризующую величину синусовой аритмии.

2. Промежуток изменения ЧСС разбивали на 8 диапазонов, упорядоченных по убыванию ЧСС: >105, 105–93, 92–84, 83–76, 75–69, 68–64, 63–59, <59 уд/мин.

Короткие участки ритмограммы разносили по группам согласно диапазону, в который попадала ЧСС на участке. Для каждой из полученных таким образом групп вычисляли следующие параметры:

- **n** – количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу;
- **rp** – процент коротких участков ритмограммы, попавших в группу, от общего числа коротких участков ритмограммы;
- **ВКРМ** – среднее значение величин ВКР всех коротких участков ритмограммы, попавших в группу. Для каждой группы параметр ВКРМ характеризует величину синусовой аритмии, отвечающую диапазону ЧСС, по которому была построена группа.

Статистический анализ

При статистической обработке материала применялось программное обеспечение Statistica 7.0 StatSoft, Inc. Для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Для проверки гипотезы об отсутствии статистически значимых различий частоты попадания ВКРМ в диапазон ЧСС 75–69 уд/мин ≤ 565 мс или > 565 мс в зависимости от наличия фактора достижения или недостижения целевого уровня давления использовался точный критерий Фишера.

Результаты исследования

Результаты деления больных на группы по антигипертензивному эффекту препаратов

По достижению целевого уровня АД (МСАД ≤ 130 мм рт. ст. и МДАД ≤ 80 мм рт. ст.) больные разделились на 2 группы:

- 1-я группа пациентов с достигнутым целевым уровнем (ДЦУ) АД – 18 пациентов: 13 женщин и 5 мужчин в возрасте $46,4 \pm 6,7$ года. Из них 7 получали карведилол, 5 – небиволол и 6 – бисопролол;
- 2-я группа пациентов с недостижимым целевым уровнем (НДЦУ) АД – 34 пациента: 18 женщин и 16 мужчин в возрасте $47,1 \pm 8,4$ года. Из них 18 получали карведилол, 13 – небиволол и 3 – бисопролол.

Антигипертензивный эффект β -АБ и исходное АД

Связь между антигипертензивным эффектом β -АБ и исходными среднесуточными величинами АД отсутствовала: как видно из табл. 1, в группах ДЦУ и НДЦУ исходные среднегрупповые значения параметров МСАД и МДАД были практически одинаковыми.

Антигипертензивный эффект β -АБ и исходная динамика распределения ЧСС

Связь между антигипертензивным эффектом β -АБ и исходным распределением ЧСС в течение суток отсут-

Таблица 1. Среднегрупповые значения исходных параметров МСАД и МДАД в группах ДЦУ и НДЦУ

Параметр, мм рт. ст.	ДЦУ	НДЦУ
МСАД	140,5	140,4
МДАД	86,3	88,0

Таблица 2. Среднегрупповые значения исходных процентов распределения ЧСС (величин *pn*) в группах ДЦУ и НДЦУ и группе контроля

Диапазон ЧСС, уд/мин	Величина <i>pn</i> , %		
	группа контроля	ДЦУ	НДЦУ
>105	7,3	10,9	9,3
105–93	13,0	19,1*	16,8
92–84	16,3	20,6*	22,3**
83–76	16,3	16,6	19,2
75–69	14,3	13,5	11,8
68–64	12,9	9,9	9,5*
63–59	9,7	5,4**	6,4*
<59	10,2	4,1*	4,7*

**p*<0,05 при сравнении с группой контроля;
***p*<0,01 при сравнении с группой контроля.

Таблица 3. Исходные среднегрупповые значения ВКРМ в группах контроля, ДЦУ и НДЦУ

Диапазон ЧСС, уд/мин	ВКРМ, мс		
	группа контроля	ДЦУ	НДЦУ
>105	169	136**	144**
105–93	273	227*	223**
92–84	395	320*	303**
83–76	525	463	390**
75–69	635	716	517** ++
68–64	768	831	703
63–59	943	1096	963
<59	1239	1378	1019+

p*<0,05 при сравнении с группой контроля; *p*<0,01 при сравнении с группой контроля; «+» – *p*<0,05 при сравнении групп ДЦУ и НДЦУ; «++» – *p*<0,005 при сравнении групп ДЦУ и НДЦУ.

ствовала. Как видно из табл. 2 и рис. 1, исходные распределения ЧСС в группах ДЦУ и НДЦУ отличались от распределения ЧСС в группе контроля сдвигом в сторону тахикардии. При этом различия в исходном распределении ЧСС между группами ДЦУ и НДЦУ отсутствовали.

Антигипертензивный эффект β-АБ и исходные величины синусовой аритмии в различных диапазонах изменения ЧСС

Данные об исходных среднегрупповых значениях ВКРМ в группах контроля, ДЦУ и НДЦУ приведены в табл. 3 и на иллюстрирующем ее рис. 1.

Как видно из табл. 3 и рис. 1 при ЧСС>75 уд/мин различия ВКРМ между группами ДЦУ и НДЦУ отсутствуют. При ЧСС≤75 уд/мин в группах ДЦУ и НДЦУ появляется разнонаправленная динамика ВКРМ: в группе ДЦУ значения ВКРМ становятся больше, чем в контрольной группе, а в группе НДЦУ – меньше или практически совпадают со значениями в контрольной группе. При ЧСС 69–75 уд/мин различия величин ВКРМ между группами ДЦУ и НДЦУ становятся достоверными.

Таким образом, выявилась связь между антигипертензивным эффектом β-АБ и исходными количественными характеристиками суточной ВСР, отвечающей различным диапазонам изменения ЧСС.

Рис. 1. Исходные среднегрупповые значения ВКРМ в группах контроля, ДЦУ и НДЦУ.

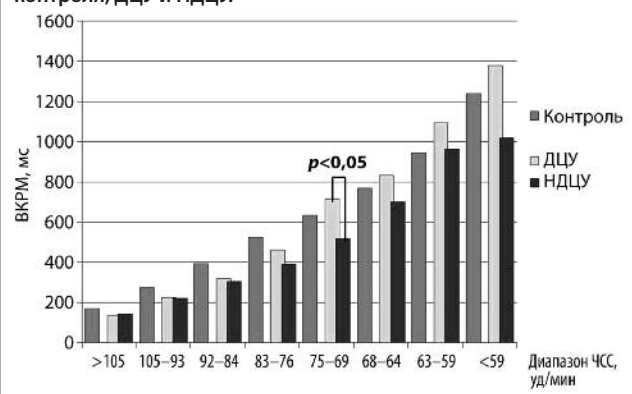


Таблица 4. Среднегрупповые значения процентов распределения ЧСС (величин *pn*) в группах ДЦУ и НДЦУ до и после лечения β-АБ

Диапазон ЧСС, уд/мин	ДЦУ, %		НДЦУ, %	
	<i>pn</i> до лечения	<i>pn</i> после лечения	<i>pn</i> до лечения	<i>pn</i> после лечения
>105	10,9	1,8	9,3	2,6
105–93	19,1	6,5	16,8	7,6
92–84	20,6	12,0	22,3	15,5
83–76	16,6	17,6	19,2	18,1
75–69	13,5	17,1	11,8	16,1
68–64	9,9	14,8	9,5	15,4
63–59	5,4	11,6	6,4	12,3
<59	4,1	18,7	4,7	12,4

Антигипертензивный эффект β-АБ и их влияние на ВСР в ходе лечения

В табл. 4 приведены данные о среднегрупповых значениях *pn* в группах ДЦУ и НДЦУ до и после лечения β-АБ.

Как следует из табл. 4, в обеих группах под действием препаратов распределение ЧСС сдвигалось в сторону брадикардии. При этом не выявилось отличий в динамике *pn* между группами ДЦУ и НДЦУ.

В табл. 5 и на иллюстрирующем ее рис. 2 приведены данные о динамике среднегрупповых значений ВКРМ в группах ДЦУ и НДЦУ в ходе терапии β-АБ.

Как следует из табл. 5 и рис. 2, в группе ДЦУ значения ВКРМ после лечения достоверно снижались в диапазоне 75–69 уд/мин. В группе НДЦУ достоверных снижений параметров ВСР не наблюдалось.

Для подтверждения предположения о связи между исходной величиной ВКРМ и антигипертензивным эффектом β-АБ мы разбили исследуемую группу больных на 2 равных по численности подгруппы в соответствии с медианой исходного распределения величин ВКРМ в диапазоне 75–69 уд/мин – ВКРМ=565 мс. В каждой их подгрупп мы высчитали количество и процент случаев с ДЦУ и НДЦУ. Результаты приведены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, при нарастании исходного значения параметра ВКРМ происходит нарастание процента случаев с ДЦУ АД. Примером связи между антигипертензивным эффектом β-АБ и исходной величиной ВКРМ в диапазоне ЧСС 75–69 уд/мин являются результаты лечения бисопрололом двух пациентов с различными значениями ВСР в диапазоне ЧСС 75–69 уд/мин. Данные о среднесуточных АД и ЧСС обоих пациентов приведены в табл. 7. У пациентов примерно одинаковые среднесуточные ЧСС как до, так и после лечения. У них одинаковые исходные МДАД, у пациента 1 исходное МСАД выше, чем у пациента 2. Но при этом у пациента 1 исходное значение ВКРМ было 589 (больше 565) мс, а у пациента 2 – 339 (меньше 565) мс. В результате лечения бисопрололом у пациента 1 МСАД и МДАД снизились до целевого уровня, а у пациента 2 – возросли.

Таблица 5. Среднегрупповые значения ВКРМ в группах ДЦУ и НДЦУ до и после лечения β-АБ

Диапазон ЧСС, уд/мин	ДЦУ, мс		НДЦУ, мс	
	ВКРМ до лечения	ВКРМ после лечения	ВКРМ до лечения	ВКРМ после лечения
>105	136	138	144	145
105–93	227	195	223	215
92–84	320	282	303	187
83–76	463	379	390	376
75–69	716	514**	517	489
68–64	831	733	703	644
63–59	1096	964	963	825
<59	1378	1284	1019	1111

**p<0,01 при сравнении параметров до и после лечения в группе ДЦУ.

Обсуждение результатов

Активное изучение ВСР у гипертоников велось в 1980–90-е годы, в основном с использованием методов спектрального анализа [11–19]. Результаты этих исследований противоречивы. В частности, снижение показателей ВСР при эссенциальной гипертензии связывают с преобладанием симпатической активности вегетативной нервной системы [11–15]. Результаты проспективного наблюдения [16] показали, что у больных эссенциальной АГ, как и у больных с ишемической болезнью сердца, снижение ВСР имеет связь с риском внезапной смерти. Вместе с тем в других исследованиях не выявлена связь снижения ВСР с АГ [17–19]. Уменьшение стандартных временных показателей ВСР при АГ выявлено лишь у 24% обследованных [17].

Подходы к анализу ВСР и определению их роли в подборе антигипертензивной терапии со временем почти не изменились. В 2017 г. М. Malik и соавт. [20] указывали 2 направления изучения ВСР, которые могут быть востребованы в том числе при диагностике и лечении АГ:

- оценка автономной регуляции ритма сердца;
- определение дисфункции автономной нервной системы как фактора риска. Фактически предлагается использовать только прогностические возможности метода, не связывая его с выбором терапии. Добавлением к анализу ВСР является использование тилт-теста для оценки дисфункции автономной нервной системы.

В недавних исследованиях [21, 22] предлагается использовать тилт-тест при подборе антигипертензивной терапии. Разработан дифференцированный подход к персонализированному назначению гипотензивных препаратов больным АГ с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы, оцениваемой на основе синхронизации спектральных показателей ВСР при тилт-тесте и вариабельности кровенаполнения микроциркуляторного русла. При выраженной системной вегетативной дисфункции рекомендуется назначение β-АБ, а при ее отсутствии – более нейтральных в отношении вегетативной регуляции гипотензивных препаратов, например диуретиков.

Использование одного и того же лекарственного препарата (или группы препаратов) при одинаковом клиническом статусе может приводить к разному антигипертензивному эффекту: он может быть, а может и не быть. Наши предыдущие исследования [23] показали, что при терапии β-АБ у 25% больных не достигается целевой уровень АД. При этом достиже-

Рис. 2. Среднегрупповые значения ВКРМ в группах ДЦУ и НДЦУ до и после лечения β-АБ.

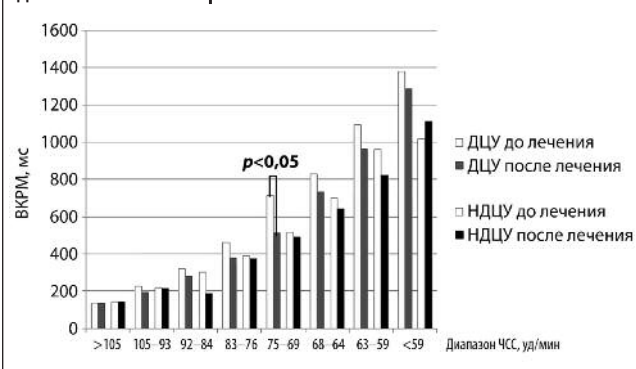


Таблица 6. Частота достижения целевых уровней АД, отвечающая различным диапазонам изменения исходных значений ВКРМ

ЧСС 75–69 уд/мин, диапазон изменений ВКРМ	Всего случаев	Количество случаев ДЦУ (%)	Количество случаев НДЦУ (%)
≤565 мс	26	4 (15,4)	22 (84,6)*
>565 мс	26	14 (53,8)	12 (46,2)

*В соответствии с точным критерием Фишера, выборки, разбитые по ВКРМ=565 мс, отличаются по признаку достижения или недостижения целевого уровня давления на уровне значимости 0,05 (φ*_{эмп}=3,029).

ние целевого уровня, как правило, сопровождается увеличением ВСР, а при отсутствии эффекта – отсутствием динамики ВСР либо ее ухудшением. Это подтверждают наличие симпатикотонии у больных АГ и ранее полученные результаты по снижению ВСР у больных АГ. Возникает вопрос: можно ли прогнозировать антигипертензивный эффект препарата? На этот вопрос мы пытаемся ответить в нашем исследовании.

В настоящей работе показано, что существует связь как между антигипертензивным эффектом β-АБ и исходными параметрами суточной ВСР при АГ, так и между влиянием β-АБ на АД и их влиянием на суточную ВСР. При этом **не выявляется** связь между антигипертензивным эффектом β-АБ и исходным распределением ЧСС в течение суток: в группах ДЦУ и НДЦУ исходные среднегрупповые распределения ЧСС за сутки примерно одинаковы и сдвинуты в сторону тахикардии по

Таблица 7. Примеры различной эффективности лечения β-АБ пациентов с разными исходными значениями параметра ВКРМ в диапазоне ЧСС 75–69 уд/мин

Пациент	Среднесуточная ЧСС, уд/мин	ЧСС 75–69 уд/мин, ВКРМ, мс	МСАД, мм рт. ст.	МДАД, мм рт. ст.
Пациент 1, 48 лет. До лечения	74	589	159	89
Он же. После лечения	60	526	124	61
Пациент 2, 60 лет. До лечения	70	339	145	89
Он же. После лечения	54	341	167	91

сравнению с соответствующими распределениями ЧСС в группе контроля (см. табл. 2).

Различия между исходной ВСР в группах ДЦУ и НДЦУ выявляются в величинах синусовой аритмии, сопутствующей различным диапазонам изменения ЧСС в течение суток. Основные различия выявляются в диапазонах ЧСС < 75 уд/мин. В этих диапазонах наблюдается разнонаправленная динамика величин сопутствующей синусовой аритмии по отношению к группе контроля: в группе ДЦУ среднегрупповые значения величин ВКРМ больше, чем в группе контроля, а в группе НДЦУ – меньше, чем в группе контроля. Это позволяет предположить, что более глубокий анализ ВСР с оценкой варибельности ритма в различных диапазонах изменения ЧСС может использоваться при выборе антигипертензивного препарата.

В нашем случае большую антигипертензивную эффективность β-АБ можно прогнозировать в ситуациях, когда высокое АД сопровождается повышением ВСР при ЧСС < 75 уд/мин, и меньшую эффективность в случаях, когда при высоком АД снижена ВСР при ЧСС < 75 уд/мин.

Сделанное предположение подтверждается результатами сопоставления антигипертензивного эффекта β-АБ с их влиянием на ВСР. Использование β-АБ в группе ДЦУ существенно снижает величины ВКРМ при ЧСС < 75 уд/мин. В группе НДЦУ снижение величин ВКРМ при ЧСС < 75 уд/мин выражено гораздо меньше.

Основным индикатором различий между ВСР в группах ДЦУ и НДЦУ оказалась варибельность ритма при ЧСС в диапазоне 69–75 уд/мин. В этом диапазоне (и только в нем!) межгрупповые различия величин ВКРМ для групп ДЦУ и НДЦУ становятся высокодостоверными ($p < 0,005$). В результате терапии величины ВСР в группах ДЦУ и НДЦУ сравниваются: в группе НДЦУ среднегрупповое значение ВКРМ практически не меняется, а в группе ДЦУ – достоверно снижается до исходного среднегруппового значения ВКРМ в группе НДЦУ.

Связь между исходной величиной ВКРМ и антигипертензивным эффектом β-АБ подтверждается данными, демонстрирующими нарастание процента случаев с ДЦУ АД при нарастании исходного значения параметра ВКРМ.

Выводы

1. В группах ДЦУ и НДЦУ исходные среднегрупповые значения параметров МСАД и МДАД были практически одинаковыми, а различия в исходном распределении ЧСС между группами ДЦУ и НДЦУ отсутствовали.

2. Антигипертензивный эффект β-АБ связан с исходными количественными характеристиками суточной ВСР, отвечающими различным диапазонам изменения ЧСС. Различия между ВСР в группах ДЦУ и НДЦУ появляются в диапазонах ЧСС < 75 уд/мин: в группе ДЦУ исходные среднегрупповые значения ВКРМ больше, чем в контрольной группе, а в группе НДЦУ – меньше или практически совпадают со значениями ВКРМ в контрольной группе.

3. Наибольшие различия в группах ДЦУ и НДЦУ выявляются для исходных величин ВСР, отвечающих диапазону ЧСС 69–75 уд/мин: межгрупповые различия величин ВКРМ становятся достоверными. При ВКРМ меньше 565 мс в диапазоне ЧСС 69–75 уд/мин можно предполагать, что применение β-АБ не даст антигипертензивный эффект.

4. В результате терапии исходно высокое среднегрупповое значение ВКРМ в группе ДЦУ снижается. Среднегрупповое значение ВКРМ в группе НДЦУ остается неизменным.

Таким образом, при исходно высоких значениях ВСР в диапазоне ЧСС 69–75 уд/мин вероятность снижения АД до целевого уровня при лечении β-АБ повышается.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и рабочая группа по подготовке текста рекомендаций. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестн. 2015; 10 (1): 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. i rabochaiа gruppya po podgotovke teksta rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 10 (1): 3–30. [in Russian]
2. Перепеч Н.Б., Шурьгина В.Д. β-Адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: на пути к разумному компромиссу. Системные гипертензии. 2012; 9 (4): 22–7. / Perepech N.B., Shurygina V.D. β-Adrenoblockers in therapy for arterial hypertension: on the way to reasonable compromise. Systemic Hypertension. 2012; 9 (4): 22–7. [in Russian]
3. Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 1148–54.
4. Singb BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced beat rate. J Cardiovascular Pharmacol Therapeutics 2001; 6: 313–33.
5. Гипертензивная болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Памяти Г.Г.Арабидзе. Под ред. И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2011. / Gipertionicheskaia bolezn' i vtorichnye arterial'nye gipertonii. Pamiati G.G.Arabidze. Pod red. I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2011. [in Russian]
6. Маколкин В.И. Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов. Лечащий врач. 2007; 12: 58–65. / Makolkin V.I. Neobkhodimye uslovia pri naznachenii beta-adrenoblokatorov. Lechashchii vrach. 2007; 12: 58–65. [in Russian]
7. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Архипова О.А. и др. Холтеровское мониторирование ЭКГ при обследовании больных идиопатической легочной гипертензией. Часть 1. Терапевт. 2013; 4: 4–14. / Rabykina G.V., Sobolev A.V., Arkhipova O.A. i dr. Kholterovskoe monitorirovanie EKG pri obsledovanii bol'nykh idiopaticheskoi legochnoi gipertenziei. Chast' 1. Terapevt. 2013; 4: 4–14. [in Russian]
8. Талабанов П.Г., Козловская И.Л., Рябыкина Г.В. и др. Варибельность синусового ритма и эффективность антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018; 12: 23–7. / Talabanov P.G., Kozlovskaya I.L., Rabykina G.V. i dr. Variabel'nost' sinusovogo ritma i effektivnost' antigipertenzivnoi terapii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Therapeutic Archive. 2018; 12: 23–7. [in Russian]
9. Соболев А.В. Методы анализа варибельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. М.: Медпрактика, 2009. / Sobolev A.V. Metody analiza variabel'nosti serdetsnogo ritma na dlitel'nykh promezhutkakh vremeni. M.: Medpraktika, 2009. [in Russian]
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: Медпрактика, 2009. / Rabykina G.V., Sobolev A.V. Kholterovskoe i bifunktsional'noe monitorirovanie EKG i arterial'nogo davleniia. M.: Medpraktika, 2009. [in Russian]
11. Gering W, Rosofsky M, Pieper C et al. A test of reproducibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled ambulatory procedure. J Hypertens 1993; 11 (10): 1127–31.
12. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R et al. Sympathetic predominance in essential hypertension. J Hypertens 1988; 6: 711–7.
13. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa et al. HR variability in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77 (12): 1073–7.
14. Kohara K, Igase M, Maguchi M. Autonomic nervous function in essential hypertension in the elderly. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. Am J Hypertens 1996 9 (11): 1084–9.
15. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T et al. Blunted parasympathetic modulation in salt-sensitive patients with essential hypertension: evaluation by power-spectral analysis of heart rate variability. Am J Hypertens 1997; 15 (7): 727–35.
16. Huikuri H, Ylitalo A, Pikkujamsa SM et al. HR variability in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77 (12): 1073–77.
17. Конради А.О., Усачев Н.И., Шляхто Е.В. и др. Показатели варибельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью. В кн.: Международный симпозиум «Варибельности сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Ижевск, 1996; с. 41–2. / Konradi A.O., Usachev N.I., Shliakhto E.V. i dr. Pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa u bol'nykh gipertionicheskoi bolezn'iu. V kn.: Mezhdunarodnyi simpozium "Variabel'nosti serdetsnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primenienie". Izhevsk, 1996; s. 41–2. [in Russian]
18. Mancia G, Di-Rienzo M, Parani M. Variability of heart rate in hypertensive patients: clinical and physiopathological implications. Ann Ital Med Int 1994; 9 (Suppl.): 21–6.
19. Vannucchi PL, Cipriani M, Montigiani A et al. Blood pressure and heart rate relationship in normotensive and hypertensive subjects. Angiology 1993; 44 (2): 146–51.
20. Malik M, Huikuri H, Lombardi F et al. The purpose of heart rate variability measurements. Clin Auton Res 2017; 16–8.
21. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4): 355. / Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S. i dr. Personalizatsiia podkhoda k naznacheniiu gipotentzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei na osnove individual'nykh osobennostei vegetativnoi disfunktsii serdечно-sosudistoi sistemy. Arterial'naia gipertenzia. 2011; 17 (4): 355. [in Russian]
22. Kiselev AR, Gridnev VI, Prokhorov MD et al. Effects of antihypertensive treatment on cardiovascular autonomic control: a prospective study. Anadolu Kargiyol Derg 2014; 14 (8): 701–10.
23. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Использование ЧСС-зависимых параметров суточной ЭКГ для оценки влияния бета-блокатора на сердечный ритм при лечении больных артериальной гипертензией. Терапевт. 2011; 11: 46–53. / Sobolev A.V., Rabykina G.V., Kozhemiakina E.Sh. Ispol'zovanie ChSS-zavisimykh parametrov sutocnoi EKG dlia otsenki vliianiia beta-blokatora na serdetsnyi ritm pri lechenii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Terapevt. 2011; 11: 46–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболев Александр Владимирович – д-р тех. наук, вед. науч. сотр. лаб. ЭКГ отд. новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

Талабанов Павел Геннадьевич – врач-кардиолог ФГБУЗ КБ №8

Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. ЭКГ отд. новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Кожемякина Елена Шамильевна – программист отд. информационных технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»