

Оригинальная статья

Новые подходы к анализу суточной вариабельности синусового ритма при оценке антигипертензивного эффекта различных препаратов

А.В. Соболев¹, П.Г. Талабанов², Г.В. Рябыкина¹, Е.Ш. Кожемякина¹, Е.В. Ощепкова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России, Обнинск, Россия

✉ecg.newtekh@gmail.com

Аннотация

Цель. Выявление у больных артериальной гипертонией (АГ) особенностей влияния на суточную вариабельность синусового ритма (ВСР) антигипертензивных препаратов различных классов.

Материал и методы. Обследовались 29 больных эссенциальной АГ 1–2-й степени в возрасте от 32 до 60 лет (16 мужчин и 13 женщин) с использованием бифункционального мониторинга электрокардиограммы и артериального давления до и после лечения бисопрололом, амлодипином, лизиноприлом и препаратом комбинированного действия, состоящим из лизиноприла и амлодипина. Оценивался гипотензивный эффект препаратов, ассоциированный с распределением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток и ВСР в различных диапазонах ЧСС.

Результаты. В случаях, когда антигипертензивный эффект (АЭ) бисопролола выражен, исходные значения ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, были значимо больше, чем при отсутствии эффекта. После лечения при наличии АЭ бисопролола наблюдалось значительное уменьшение параметров ВСР в этих диапазонах ЧСС. АЭ амлодипина ассоциировалась с исходно высокой концентрацией ЧСС в диапазоне, близких к 75 уд/мин. Эффективность лизиноприла и комбинации лизиноприла с амлодипином ассоциировалась с исходно высокой концентрацией ЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин и ее снижением в ходе лечения.

Заключение. При случайном наборе больных и случайном выборе препаратов для лечения АГ наличие и отсутствие АЭ сопровождалось статистически достоверными различиями в исходных значениях и в динамике параметров ВСР.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность ритма, лечение β-адреноблокаторами, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, целевой уровень снижения артериального давления.

Для цитирования: Соболев А.В., Талабанов П.Г., Рябыкина Г.В. и др. Новые подходы к анализу суточной вариабельности синусового ритма при оценке антигипертензивного эффекта различных препаратов. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 70–79. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190730

New approaches to the analysis of daily variability of sinus rhythm in assessing the antihypertensive effect of various drugs

[Original Article]

Alexander V. Sobolev¹, Pavel G. Talabanov², Galina V. Ryabykina¹, Elena Sh. Kozhemyakina¹, Elena V. Oshchepkova¹¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;²Clinical Hospital №8, Obninsk, Russia

✉ecg.newtekh@gmail.com

For citation: Sobolev A.V., Talabanov P.G., Ryabykina G.V. et al. New approaches to the analysis of daily variability of sinus rhythm in assessing the antihypertensive effect of various drugs. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 70–79.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190730

Abstract

Aim. Identify in patients with arterial hypertension (AH) the peculiarities of the effect of various classes of antihypertensive drugs on the daily variability of sinus rhythm (HRV).

Material and methods. We examined 29 patients with grade 1–2 degree essential AH aged 32 to 60 years (16 men and 13 women) using bifunctional monitoring of ECG and blood pressure before and after treatment with bisoprolol, amlodipine, lisinopril and a combination consisting of lisinopril and amlodipine. We evaluated the hypotensive effect of the drugs associated with the distribution of heart rate during the day and the amount of HRV corresponding to different ranges of heart rate.

Results. In cases where the antihypertensive effect (AE) of bisoprolol was expressed, the initial HRV values in the heart rate ranges close to 75 beats/min were significantly greater than in the absence of effect. After treatment, in the presence of AE of bisoprolol, a significant decrease in HRV parameters was observed in these heart rate ranges. AE of amlodipine was associated with an initially high heart rate concentration in the ranges close to 75 beats/min. The efficacy of lisinopril and the combination of lisinopril with amlodipine was associated with an initially high heart rate concentration in the range 69–83 beats/min and its decrease during the treatment.

Conclusion. With a random set of patients and a random choice of drugs for the treatment of AH, the presence and absence of an antihypertensive effect was accompanied by statistically significant differences in the initial values and in the dynamics of HRV parameters.

Key words: arterial hypertension, heart rhythm variability, treatment with beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, target level of blood pressure.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) может вызываться разными причинами: нарушением функционального состояния центрального аппарата регуляции сосудистого тонуса, активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), а также почечно-эндокринными проблемами. В 1980-е и 1990-е годы активно изучалось состояние ВНС при исследовании вариабельности синусового ритма (ВСР) больных АГ [1]. По данным спектрального анализа ВСР авторы находили чаще всего активацию симпатической нервной системы, хотя далеко не всегда низкочастотные показатели спектра, отражающие симпатикотонию, превалировали над высокочастотными парасимпатическими характеристиками. Эти находки

позволяли предположить разные механизмы, влияющие на вегетативную регуляцию ритма и, соответственно, разных механизмов развития АГ.

Наши предыдущие исследования [2–7] выявили связь динамики параметров суточной ВСР с изменением функционального класса сердечной недостаточности, состоянием больных, перенесших операцию коронарного шунтирования и баллонной ангиопластики [2, 3]. Нами начаты исследования ВСР у больных АГ, в том числе на фоне антигипертензивной терапии β-адреноблокаторами (β-АБ). Показано, что антигипертензивный эффект (АЭ) часто сопровождался нормализацией ряда исходно сниженных показателей ВСР [4, 5].

Таблица 1. Стандартные диапазоны изменения ЧСС, используемые в работе

Table 1. Standard range of heart rate changes used in work

Номер диапазона	1	2	3	4	5	6	7	8
ЧСС, уд/мин	>105	93–105	84–92	76–83	69–75	64–68	59–63	<59

Цель исследования – выявление у больных АГ особенностей влияния на суточную ВСР антигипертензивных препаратов различных классов.

Задачи исследования:

1. Изучить исходные характеристики суточной ВСР, ассоциированные с наличием или отсутствием АЭ препарата того или иного класса.

2. Определить особенности динамики суточной ВСР в зависимости от гипотензивного действия препаратов различных классов.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУЗ «Клиническая больница №8». В исследование были отобраны 29 амбулаторных больных АГ в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст 49 ± 10 лет), 16 мужчин и 13 женщин. Среди них был 21 больной АГ 1-й степени (среднее клиническое систолическое артериальное давление – САД 149 ± 6 мм рт. ст., среднее клиническое диастолическое артериальное давление – ДАД 90 ± 7 мм рт. ст.) и 8 больных АГ 2-й степени (среднее клиническое САД 179 ± 12 мм рт. ст., среднее клиническое ДАД 102 ± 10 мм рт. ст.). У всех пациентов регистрировался синусовый ритм. Каждый из них находился на монотерапии одним из 4 препаратов, используемых в данном лечебно-профилактическом учреждении: β -АБ бисопрололом в дозировке 2,5 мг 1 раз в день, антагонистом кальция амлодипином в дозе 5 мг 1 раз в день, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом в дозе 5 мг 1 раз в день и препаратом комбинированного действия, состоящим из лизиноприла в дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5 мг 1 раз в день. Выбор терапии осуществлялся следующим образом. Всем больным АГ 2-й степени сразу назначали препарат комбинированного действия, а больным АГ 1-й степени случайным образом (с использованием метода закрытых конвертов) назначали один из препаратов: бисопролол, амлодипин или лизиноприл.

Все участники исследования обследованы дважды: исходно и после курса лечения продолжительностью 2–5 нед. Исходно проводилось стандартное обследование с оценкой риска сердечно-сосудистых осложнений. Обследование включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня тиреоидных гормонов и гликированного гемоглобина, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию. Для установления диагноза АГ и определения параметров суточной ВСР проводилось бифункциональное мониторирование (БФМ) ЭКГ и артериального давления (АД). БФМ проводилось на комплексе «Союз» фирмы «ДМС Передовые Технологии» (Россия). При суточном мониторировании АД (СМАД) измерялось каждые 30 мин в дневное время (с 7 до 23 ч) и каждые 60 мин в ночное время (с 23 до 7 ч).

После первоначального обследования проводилось амбулаторное лечение для достижения целевого уровня АД: клинического – менее 140/90 мм рт. ст., мониторингового среднесуточного – менее 130/80 мм рт. ст.

После лечения проводилось повторное БФМ ЭКГ и АД.

В исследовании до и после терапии по результатам СМАД оценивались: суточное среднесуточное САД (МСАД) и мониторинговое среднесуточное ДАД (МДАД), определяемые в соответствии с рекомендациями по СМАД [8].

АЭ препаратов оценивался по двум критериям: достижению целевого уровня МСАД и МДАД (МСАД 130 мм рт. ст., МДАД 80 мм рт. ст.) и снижению МСАД на 10 мм рт. ст. и более.

Мы считали, что гипотензивный эффект есть, если выполнены оба критерия, гипотензивного эффекта нет, если не вы-

полнен ни один из критериев, и есть частичный эффект, если выполнен один из двух критериев.

Так как больные, принимавшие комбинированный препарат, имели исходно более высокое АД, то после I этапа лечения целевой уровень МСАД у большинства больных не достигался. У этих больных проводили повторный курс лечения тем же препаратом продолжительностью 3–5 нед, после чего еще раз выполняли БФМ.

Среди отобранных в исследование больных АГ 1-й степени 8 человек принимали бисопролол (1-я группа), 7 – лизиноприл (2-я группа), 6 – амлодипин (3-я группа); 8 больных АГ 2-й степени принимали комбинацию лизиноприла и амлодипина (4-я группа).

Исследуемые параметры ВСР. По результатам СМАД определялись параметры ВСР с использованием метода, описанного в работах А.В. Соболева [2, 3]. Ритмограмму делили на короткие участки по 33 последовательных интервала RR. На каждом участке определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и вариацию короткого участка ритмограммы (ВКР), характеризующую величину синусовой аритмии. Чем больше величина ВКР, тем более выражена синусовая аритмия, т.е. больше ВСР на коротком участке.

Исследование ВКР осуществлялось в 8 диапазонах ЧСС, упорядоченных по ее убыванию (табл. 1). В каждом диапазоне оценивался процент rp коротких участков ритмограммы, попавших в этот диапазон, и усредненные значения величин ВКР на этих участках – величины ВКРМ.

Величины rp и их суммы характеризуют (в процентах) продолжительность мониторирования, в течение которого ЧСС находится в соответствующих диапазонах. Например, при нормальной жизнедеятельности пациента ЧСС в ходе СМАД неоднократно попадает в диапазон 69–75 уд/мин (диапазон №5). В этом случае равенство $rp=15\%$ означает, что общая продолжительность мониторирования, в течение которого ЧСС лежала в диапазоне 69–75 уд/мин, составляет 15% от всей 24-часовой записи (т.е. 3,6 ч). Аналогично, равенство $rp_2+rp_3=6\%$ означает, что суммарная продолжительность мониторирования, в течение которого ЧСС находилась в диапазонах №2 и 3, объединенных в диапазон 84–105 уд/мин, составила 6% от 24 ч (т.е. 1,44 ч) и т.д. Можно считать, что проценты rp и их суммы характеризуют суточную концентрацию ЧСС (КЧСС) в тех или иных ее диапазонах.

Параметр ВКРМ, вычисленный для определенного диапазона изменения ЧСС, характеризует усредненную ВСР в этом диапазоне.

При статистической обработке материала применялось программное обеспечение Statistica 7.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Но в связи с малым объемом всех групп к статистической значимости межгрупповых различий добавлялось следующее условие: у выборки 2 подгрупп нет областей пересечения (это означает, что максимальное значение выборки одной из подгрупп меньше минимального значения выборки 2-й подгруппы). Для нас интерес представляли только такие параметры, и только такие параметры мы обсуждаем в настоящей работе.

Для лучшего понимания материала будем приводить не средние значения тех или иных анализируемых параметров, а их значения для всех больных в каждой исследуемой группе.

Результаты

Результаты лечения бисопрололом (1-я группа) отражены в табл. 2.

Таблица 2. Динамика МСАД и МДАД в 1-й группе

Table 2. Monitor average daily systolic blood pressure (MADSPB) and monitor average daily diastolic blood pressure (MADDPB) dynamics in group 1

Пациент	Пол	Возраст, лет	МСАД1, мм рт. ст.	МСАД2, мм рт. ст.	МДАД1, мм рт. ст.	МДАД2, мм рт. ст.	ΔМСАД, мм рт. ст.	Достижение эффекта
П1	Муж.	60	145,4	167,2	89,1	91,3	21,8	-
П2	Жен.	55	147,0	139,6	82,9	75,8	-7,4	-
П3	Жен.	51	141,0	131,2	88,5	73,7	-9,8	-
П4	Муж.	50	132,9	129,9	74,4	71,7	-3,0	±
П5	Жен.	40	140,3	124,4	93,3	77,5	-15,9	+
П6	Жен.	51	148,2	126,5	89,4	79,3	-21,7	+
П7	Жен.	46	145,2	113,3	89,6	70,7	-31,9	+
П8	Муж.	48	158,6	124,0	89,1	60,9	-34,6	+

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–4: МСАД1 и МДАД1 – до лечения, МСАД2 и МДАД2 – после лечения; ΔМСАД – разность между МСАД2 и МСАД1; достижение эффекта: -- не достигнут, + – достигнут, ± – частичный эффект.

Note. Hereinafter in the table. 3–4: MADSPB1 and MADDPB1 – before therapy, MADSPB2 and MADDPB2 – after therapy; ΔMADSPB – the difference between MADSPB2 and MADSPB1; effect achievement: -- not achieved, + – achieved, ± – partially effect.

Таблица 3. Динамика МСАД и МДАД во 2-й группе

Table 3. MADSPB and MADDPB dynamics in group 2

Пациент	Пол	Возраст, лет	МСАД1, мм рт. ст.	МСАД2, мм рт. ст.	МДАД1, мм рт. ст.	МДАД2, мм рт. ст.	ΔМСАД, мм рт. ст.	Достижение эффекта
П1	Муж.	51	137,1	147,0	83,9	87,7	9,9	-
П2	Жен.	51	156,3	159,9	89,4	92,1	3,6	-
П3	Муж.	40	143,4	138,4	88,0	82,8	-5,0	-
П4	Муж.	47	156,4	136,9	77,8	74,1	-19,5	±
П5	Муж.	44	137,4	120,9	86,9	69,2	-16,5	+
П6	Жен.	60	137,7	117,2	79,1	72,4	-20,5	+
П7	Жен.	57	138,4	113,2	77,4	67,0	-25,2	+

Таблица 4. Динамика МСАД и МДАД в 3-й группе

Table 4. MADSPB and MADDPB dynamics in group 3

Пациент	Пол	Возраст, лет	МСАД1, мм рт. ст.	МСАД2, мм рт. ст.	МДАД1, мм рт. ст.	МДАД2, мм рт. ст.	ΔМСАД, мм рт. ст.	Достижение эффекта
П1	Муж.	58	133,5	137,1	85,3	87,7	3,6	-
П2	Муж.	33	133,3	128,9	78,9	84,5	-4,4	-
П3	Жен.	61	139,1	130,3	76,7	68,6	-8,8	-
П4	Жен.	53	137,6	126,1	73,6	75,6	-11,5	+
П5	Муж.	32	151,9	124,6	90,4	71,2	-27,3	+
П6	Муж.	40	142,5	114,6	62,7	71,3	-27,9	+

Таблица 5. Динамика МСАД и МДАД в 4-й группе

Table 5. MADSPB and MADDPB dynamics in group 4

Пациент	Пол	Возраст, лет	МСАД1, мм рт. ст.	МСАД2, мм рт. ст.	МСАД3, мм рт. ст.	МДАД1, мм рт. ст.	МДАД2, мм рт. ст.	МДАД3, мм рт. ст.	ΔМСАД32, мм рт. ст.	Достижение эффекта
П1	Жен.	48	192,2	159,9	188,9	114,8	92,7	99,8	29,0	-
П2	Муж.	61	160,2	147,1	158,5	81,2	79,4	75,7	11,4	-
П3	Муж.	54	151,6	138,5	153,7	95,6	86,8	94,4	15,2	-
П4	Муж.	48	151,5	137,9	151,4	83,7	84,1	83,2	13,5	-
П5	Жен.	66	140,0	119,7	130,4	67,4	63,5	68,6	10,7	+
П6	Муж.	58	160,1	143,0	129,9	86,8	71,2	70,4	-13,1	+
П7	Жен.	22	151,3	131,8	129,0	74,7	67,9	68,2	-2,8	+
П8	Муж.	41	151,9	130,9	128,8	88,6	71,7	66,3	-2,1	+

Примечание. МСАД1 и МДАД1 – до лечения, МСАД2 и МДАД2 – после I этапа лечения, МСАД3 и МДАД3 – после II этапа лечения; ΔМСАД32 – разность между МСАД3 и МСАД2.

Note. MADSPB1 and MADDPB1 – before therapy, MADSPB2 and MADDPB2 – after first stage of therapy, MADSPB3 and MADDPB3 – after second stage of therapy; ΔMADSPB32 – the difference between MADSPB3 and MADSPB2.

Таблица 6. Исходные значения параметров ВКРМ в 1-й группе и их динамика в результате лечения

Table 6. Baseline value of short parts of rhythm strip variations in group 1 and their dynamics after treatment

1-я группа	Параметр (диапазон ЧСС, уд/мин)	Диапазон ЧСС 84–92		Диапазон ЧСС 76–83		Диапазон ЧСС 69–75	
		исходно ВКРМ3	ΔВКРМ3 после лечения	исходно ВКРМ4	ΔВКРМ4 после лечения	исходно ВКРМ5	ΔВКРМ5 после лечения
пациент	подгруппа						
П1	АД↓-	201	11	270	-13	339	2
П2	АД↓-	261	61	294	111	358	39
П3	АД↓-	254	25	264	9	320	1
П4	АД↓±	311	-50	428	-101	563	-145
П5	АД↓+	378	-126	547	-149	856	-205
П6	АД↓+	335	-116	961	-691	1476	-1164
П7	АД↓+	324	-99	506	-199	788	-191
П8	АД↓+	404	-171	521	-159	589	-63

Примечание. Δ – разность между значением среднего значения величины ВКРМ в соответствующих диапазонах ритма (ΔВКРМ) до и после лечения, + – гипотензивный эффект есть, -- гипотензивного эффекта нет.

Note. Δ – difference between mean value of value of short parts of rhythm strip variations in relevant rhythm diapasons at baseline and after treatment, + – there is hypotensive effect, -- there is no hypotensive effect.

После курса лечения бисопрололом у 3 из 8 больных не было эффекта, у одного – частичный, у 4 был эффект.

Результаты лечения лизиноприлом (2-я группа) отражены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, после курса лечения у 3 из 7 больных группы не было гипотензивного эффекта, у одного – частичный, у 3 был эффект.

Результаты лечения амлодипином (3-я группа) отражены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, после курса лечения в 3-й группе у 3 из 6 больных не было эффекта, у 3 был.

Результаты лечения комбинацией лизиноприла и амлодипина (4-й группа) представлены в табл. 5.

На I этапе лечения у 7 из 8 больных 4-й группы был частичный эффект (МСАД снизился более чем на 10 мм рт. ст., но не был достигнут целевой уровень АД). У больной п5 (с исходным уровнем МСАД 140 мм рт. ст., но с резкими подъемами клинического АД, в связи с чем и назначен комбинированный препарат, целевой уровень АД достигнут после I этапа лечения и почти сохранился после II этапа – МСАД повысилось до 130,4 мм рт. ст.).

На II этапе лечения у 4 больных (п1–п4) не было эффекта. Более того, после II этапа лечения у всех 4 больных с недостижимым целевым уровнем САД возросло и стало больше 150 мм рт. ст. У 4 больных (п5–п8) достигнут целевой уровень АД.

Таким образом, по АЭ использованных препаратов все исследуемые группы разделились примерно (либо точно) пополам. Далее для анализа параметров ВСР в каждой группе выделялись 2 подгруппы: подгруппа с полным (АД↓+) или частичным (АД↓±) АЭ и подгруппа без АЭ (АД↓-).

АЭ бисопролола (1-я группа) и ассоциированные изменения ВСР

До лечения у пациентов с последующим антигипертензивным действием бисопролола не отмечалось исходных отклонений распределения ЧСС в течение суток, не было их и после лечения. Однако при рассмотрении ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, выявилась ассоциативная связь исходных показателей вариабельности ритма (ВКРМ) с АЭ препарата. В случаях, когда АЭ бисопролола был более выражен, исходные значения ВКРМ3 (диапазон ЧСС 84–92 уд/мин), ВКРМ4 (76–83 уд/мин) и ВКРМ5 (69–75 уд/мин) были значимо больше, т.е., соответственно, ВСР больше. Даже при частичном АЭ препарата величины параметров ВКРМ3, ВКРМ4 и ВКРМ5 были больше соответствующих максимумов подгруппы без АЭ (табл. 6 и рис. 1).

После лечения в подгруппе с наличием АЭ бисопролола наблюдалось значительное уменьшение параметров ВКРМ

Рис. 1. Сопоставление исходных величин ВКРМ в диапазоне ЧСС 76–83 уд/мин при разном эффекте бисопролола, при частичном эффекте (достижение целевых уровней МСАД и МДАД) ВКРМ – 428 мс.

Fig. 1. Comparison of baseline values of short parts of rhythm strip variations in heart rate 76–83 beats per minute diapason with different bisoprolol effect, with partial effect (target levels of monitor average daily systolic blood pressure and monitor average daily diastolic blood pressure achievement), baseline values of heart rate concentration – 428 ms.

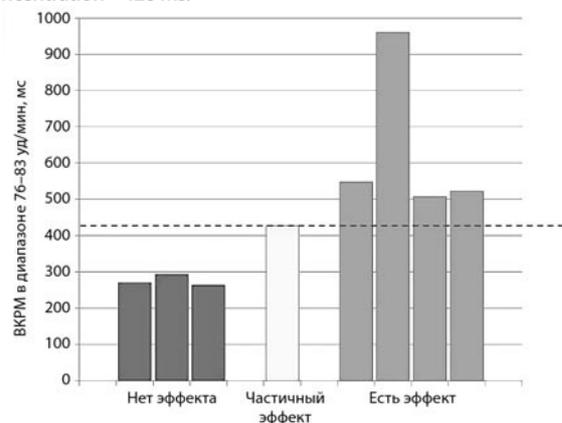


Рис. 2. Сопоставление динамики величин ВКРМ в диапазоне ЧСС 76–83 уд/мин при разном эффекте бисопролола.

Fig. 2. Comparison of baseline values of short parts of rhythm strip variations dynamics in heart rate 76–83 beats per minute diapason in different effect of bisoprolol.

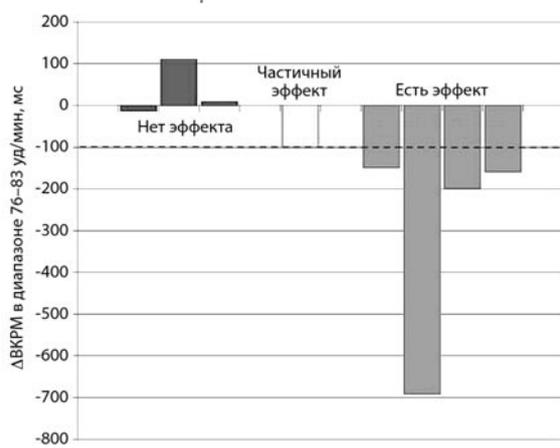


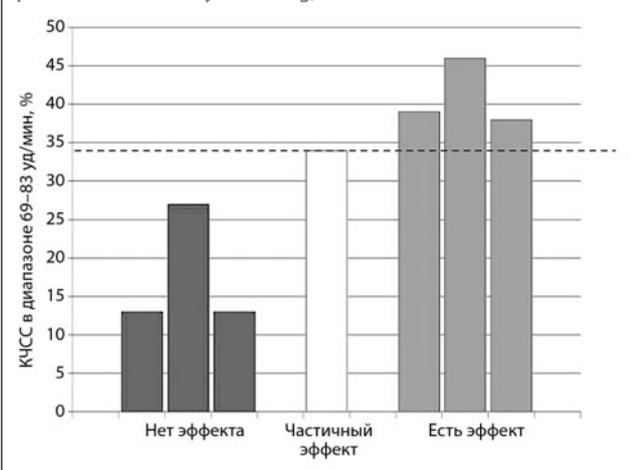
Таблица 7. Исходные значения КЧСС во 2-й группе и их динамика в ходе лечения
Table 7. Baseline values of heart rate concentration in group 2 and their dynamics in the course of the treatment

2-я группа	Параметр (диапазон ЧСС, уд/мин)	КЧСС (76–83), %			КЧСС (69–75), %			КЧСС (69–83), %		
		исх.	леч.	Δ	исх.	леч.	Δ	исх.	леч.	Δ
П1	АД↓-	5	10	5	8	13	6	13	24	11
П2	АД↓-	13	21	8	14	12	-2	27	32	5
П3	АД↓-	6	16	10	8	7	-1	13	22	9
П4	АД↓±	17	12	-5	18	16	-2	34	28	-7
П5	АД↓+	23	24	1	16	16	0	39	40	1
П6	АД↓+	23	15	-9	23	27	4	46	41	-5
П7	АД↓+	21	18	-3	17	16	-1	38	34	-4

Примечание. Здесь и далее в табл. 8: исх. – исходное значение КЧСС (%) в соответствующем диапазоне ЧСС, леч. – значение КЧСС (%) после лечения, Δ – разность между КЧСС (%) после лечения и ее исходным значением.

Note. Hereinafter in table 8: baseline – baseline heart rate concentration (%) in relevant heart rate diapason, treatm. – heart rate concentration (%) after treatment, Δ – difference between heart rate concentration (%) after treatment and at baseline.

Рис. 3. Сопоставление исходных суточных КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин (вокруг 75 уд/мин) при разном эффекте лизиноприла, при частичном эффекте (снижение МСАД более чем на 10 мм рт. ст.) КЧСС – 34%.



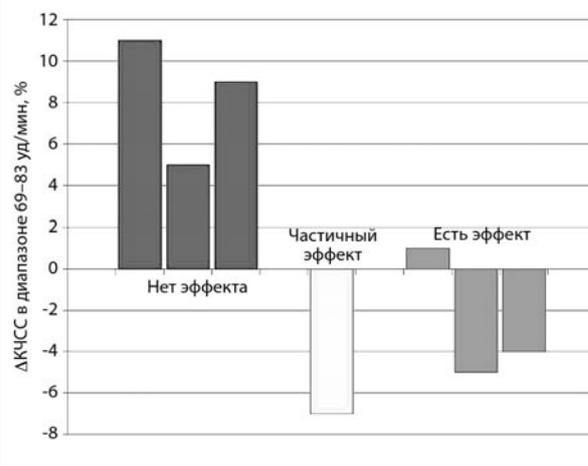
в 3-м (ЧСС 84–92), 4-м (ЧСС 76–83) и 5-м (ЧСС 69–75) диапазонах ритма. Иными словами, ВСР в пределах этих частот уменьшалась. В подгруппе с отсутствием АЭ величины этих параметров изменялись незначительно. При этом у больной с частичным гипотензивным эффектом (п4) разности ΔВКРМ3 и ΔВКРМ4 были больше максимумов соответствующих разностей в подгруппе с АЭ и меньше минимумов соответствующих разностей в подгруппе без АЭ (см. табл. 6 и рис. 1, 2).

АЭ лизиноприла (2-я группа) и ассоциированные изменения ВСР

При лечении лизиноприлом не выявилась связь между АЭ препарата и исходными значениями параметров ВСР в каких-либо диапазонах изменения ЧСС. Зато выявилась связь АЭ лизиноприла с исходной суточной КЧСС в диапазонах, близких

Рис. 4. Сопоставление динамики суточных КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин (вокруг 75 уд/мин) при разном эффекте лизиноприла.

Fig. 4. Comparison of daily heart rate concentration dynamics in heart rate 69–83 beats per minute (near 75 beats per minute) in different lisinopril effect.



к 75 уд/мин. А именно, при наличии АЭ препарата (АД↓+) исходная КЧСС в диапазонах 76–83, 69–75 и 69–83 уд/мин была значимо больше, чем исходная КЧСС в тех же диапазонах в подгруппе отсутствия АЭ (АД↓-). При этом исходно КЧСС в диапазонах 76–83 и 69–83 уд/мин у всех больных подгруппы АД↓- была меньше, а у всех больных подгруппы АД↓+ – больше, чем у больного п4 с частичным эффектом (табл. 7 и рис. 3).

В подгруппе АД↓+ имелась тенденция к снижению КЧСС в диапазонах 76–83 и 69–83 уд/мин, а в подгруппе АД↓- – тенденция к повышению КЧСС в этих диапазонах (см. табл. 7 и рис. 4).

АЭ амлодипина (3-я группа) и ассоциированные изменения ВСР

В ходе терапии амлодипином у всех больных 3-й группы суточная КЧСС в диапазоне 76–83 уд/мин возросла. Выявилась ассоциативная связь выраженности АЭ с исходной КЧСС в

Таблица 8. Исходные значения КЧСС в 3-й группе и их динамика в ходе лечения

Table 8. Baseline heart rate concentration value in group 3 and their dynamics in the course of the treatment

3-я группа	Параметр (диапазон ЧСС, уд/мин)	КЧСС (76–83), %			КЧСС (69–75), %			КЧСС (69–83), %		
		исх.	леч.	Δ	исх.	леч.	Δ	исх.	леч.	Δ
пациент	подгруппа									
П1	АД↓-	14	27	13	5	24	19	19	51	32
П2	АД↓-	13	20	7	9	10	1	22	30	8
П3	АД↓-	8	12	4	14	15	1	21	26	5
П4	АД↓+	16	30	15	18	15	-3	33	45	12
П5	АД↓+	15	14	-1	14	17	2	29	31	2
П6	АД↓+	14	21	7	10	13	3	24	34	10

Таблица 9. Параметры КЧСС в диапазонах наибольшего различия: 4-я группа до лечения, после I и II этапа

Table 9. Heart rate concentration parameters in maximum difference diapason: group 4 before treatment, after stage I and II

4-я группа	Параметр (диапазон, уд/мин)	КЧСС (84–92), %			КЧСС (76–83), %		
		исходно	после I этапа	после II этапа	исходно	после I этапа	после II этапа
пациент	подгруппа						
П1	АД↓-	30	26	22	16	21	40
П2	АД↓-	4	4	12	7	13	23
П3	АД↓-	30	34	20	12	14	22
П4	АД↓-	22	6	20	30	21	22
П5	АД↓+	5	2	6	9	7	11
П6	АД↓+	5	3	2	18	8	9
П7	АД↓+	22	5	9	13	5	8
П8	АД↓+	19	14	7	15	24	8

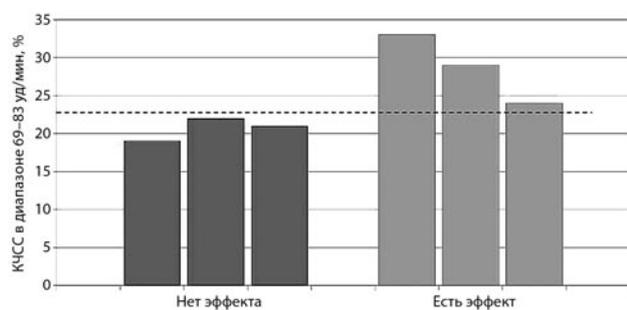
Таблица 9. Параметры КЧСС в диапазонах наибольшего различия: 4-я группа до лечения, после I и II этапа (Продолжение)

Table 9. Heart rate concentration parameters in maximum difference diapason: group 4 before treatment, after stage I and II (Continued)

4-я группа	Параметр (диапазон, уд/мин)	КЧСС (76–92), %			КЧСС (69–83), %			КЧСС (69–92), %		
		исходно	после I этапа	после II этапа	исходно	после I этапа	после II этапа	исходно	после I этапа	после II этапа
пациент	подгруппа									
П1	АД↓-	46	47	62	30	31	56	60	57	78
П2	АД↓-	11	17	35	21	33	46	25	37	58
П3	АД↓-	42	48	42	18	26	48	48	60	68
П4	АД↓-	52	27	42	44	47	36	66	53	56
П5	АД↓+	14	9	17	20	17	19	25	19	25
П6	АД↓+	23	11	11	45	28	28	50	31	30
П7	АД↓+	35	10	17	19	12	16	41	17	25
П8	АД↓+	34	38	15	33	37	22	52	51	29

Рис. 5. Сопоставление исходных суточных КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин (вокруг 75 уд/мин) при разном эффекте амлодипина.

Fig. 5. Comparison of baseline daily heart rate concentration in heart rate 69–83 beats per minute (near 75 beats per minute) in different amlodipine effect.



Примечание. Пунктиром обозначено пороговое значение, равное 23%.

Note. Threshold value of 23% is shown with dashed line.

диапазонах ее изменения, близких к 75 уд/мин. А именно, исходно у всех 3 больных подгруппы АД↓- (без АЭ) КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин была менее 23%, у всех 3 больных подгруппы АД↓+ – более 23%. В диапазонах 76–83 и 69–75 уд/мин исходно в подгруппе АД↓- КЧСС была 14% и ниже, а в подгруппе АД↓+ 14% и выше (табл. 8 и рис. 5).

АЭ комбинации лизиноприла и амлодипина (4-я группа) и ассоциированные изменения синусового ритма

При лечении комбинацией лизиноприла и амлодипина также выявилась ассоциативная связь АЭ препарата с динамикой КЧСС в диапазоне ритма, близких к ЧСС 75 уд/мин.

Наиболее существенные различия динамики КЧСС между подгруппами АД↓+ и АД↓- наблюдались в диапазонах ЧСС 84–92, 76–83, 76–92, 69–83 и 69–92 уд/мин. Если исходные распределения этих параметров в группах АД↓+ и АД↓- были неразличимы, то после I этапа лечения наметилась тенденция к нарастанию этих параметров в подгруппе АД↓- и убыванию этих параметров в подгруппе АД↓+, а после II этапа лечения межгрупповые значения этих параметров стали очевидны. Во всех 5 рассматриваемых диапазонах минимальные значения КЧСС в подгруппе АД↓- стали превышать максимальные значения КЧСС в подгруппе АД↓+, причем в диапазонах 76–83 и 76–92 уд/мин – в 2 раза и более, а в диапазоне 69–92 уд/мин – почти в 2 раза (табл. 9 и рис. 6, 7).

Обсуждение

Основным побудительным мотивом к изучению ВСР является то, что во многих случаях снижение ВСР явно коррелирует с ухудшением состояния пациента. Такая корреляция наблюдается при стрессовых ситуациях, начале различных заболеваний, у больных с ишемической болезнью сердца (особенно при инфаркте миокарда), сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и рядом других заболеваний. Но при АГ такая корреляция наблюдается далеко не всегда.

Предпринимаются различные попытки объяснения связи изменения ВСР с динамикой состояния пациента при тех или иных заболеваниях. Чаще всего такие связи пытаются объяснить характером взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Но содержательным такое объяснение является лишь в случаях диабетической нейропатии. В большинстве других случаев вопрос «почему ВСР имеет такое-то значение?» фактически не проясняется, а заменяется вопросом «почему отделы ВНС функционируют таким-то образом?».

Существует ряд математических моделей, связывающих ВСР с функциональным состоянием сердечно-сосудистой систе-

мы. К ним относится двухконтурная модель регуляции сердечного ритма, с помощью которой анализируется ВСР на коротких участках ЭКГ со стационарным ритмом [9, 10], и используемая для анализа суточной ВСР модель, базирующаяся на энергетической концепции [2, 3]. Эти модели объясняют связь между снижением ВСР и ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц, больных с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью и др. Но они перестают быть эффективными при исследовании АГ прежде всего потому, что повышение АД далеко не всегда сопровождается снижением ВСР. В связи с этим представляется весьма интересной и важной задача выявления параметров суточной ВСР, устойчиво реагирующих на повышение и снижение АД.

Для решения этой задачи можно пытаться использовать информацию о влиянии на суточную ВСР различных антигипертензивных препаратов при их кратковременном (от 2–5 нед до нескольких месяцев) использовании при лечении АГ. При этом желательно выбирать количественные параметры суточной ВСР, динамика которых согласуется с динамикой АД в следующем смысле. Если исходно высокое АД под действием антигипертензивного препарата определенного класса эффективно снижается, то значения выбранных параметров ВСР при его применении меняются в одном направлении. Если же АД под действием того же препарата снижается неэффективно или не снижается вообще, то эти параметры меняются в противоположном направлении.

Каждый их оцениваемых нами препаратов (бисопролол, лизиноприл, амлодипин и комбинация лизиноприла и амлодипина) в некоторых случаях был эффективен, а в некоторых неэффективен. И нам удалось во всех наших группах выбрать параметры суточной ВСР, динамика которых согласуется с АЭ препарата в указанном выше смысле.

Априори наиболее простой нам казалась ситуация с использованием бисопролола, непосредственно влияющего на активность симпатического отдела ВНС. Естественно предположить, что различия в антигипертензивной эффективности бисопролола будут ассоциированы с различиями в динамике параметров ВСР, характеризующих сдвиг суточного распределения ЧСС в сторону брадикардии, а именно – в снижении суточной КЧСС в диапазонах тахикардии (т.е. уменьшении величин $pn1$ и $pn2$) и повышении суточной КЧСС в диапазонах брадикардии (т.е. нарастании величин $pn7$ и $pn8$).

Связь между АЭ бисопролола и динамикой параметров суточной ВСР действительно обнаружилась. Но она оказалась совсем не такой, как можно было предположить. При сравнении параметров суточной ВСР в подгруппах АД↓+ и АД↓- 1-й группы не выявилось статистически значимых различий ни в исходных значениях параметров $pn1$, $pn2$, $pn7$, $pn8$, ни в их динамике в ходе лечения. В обеих подгруппах значения параметров $pn1$ и $pn2$ уменьшались, а значения параметров $pn7$ и $pn8$ увеличивались примерно одинаково. Статистически значимые различия выявились для параметров ВКРМ, характеризующих величину синусовой аритмии в различных диапазонах изменения ЧСС. Наиболее выраженные различия выявились в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, а именно в диапазонах 84–92, 76–83 и 69–75 уд/мин (№3–5). Соответствующие этим диапазонам величины ВКРМ3, ВКРМ4 и ВКРМ5 в подгруппе АД↓+ исходно были значимо больше, чем в подгруппе АД↓-. В ходе терапии эти величины в подгруппе АД↓+ значительно снижались, а в подгруппе АД↓- либо нарастали, либо оставались практически неизменными (см. табл. 6). Более того, во всех 3 рассматриваемых диапазонах соответствующие значения ВКРМ у всех больных с гипотензивным эффектом исходно были больше, чем у больной $p4$ с частичным эффектом, а у всех лиц без эффекта – меньше. При этом в ходе терапии величины ВКРМ в диапазонах 76–83 и 84–92 уд/мин у всех больных с эффектом снижались сильнее, чем у больной с частичным эффектом, а у всех пациентов без эффекта – слабее.

Рис. 6. Сопоставление КЧСС в диапазоне 69–92 уд/мин (вокруг 75 уд/мин) исходно (а), после I (б) и II (в) этапов терапии больных АГ 2-й степени комбинацией лизиноприла и амлодипина.

Fig. 6. Comparison of heart rate concentration in 69–92 beats per minute diapason (near 75 beats per minute) at baseline (a), after I (b) and II (c) therapy stages in patients with stage 2 arterial hypertension treated with lisinopril and amlodipine combination.

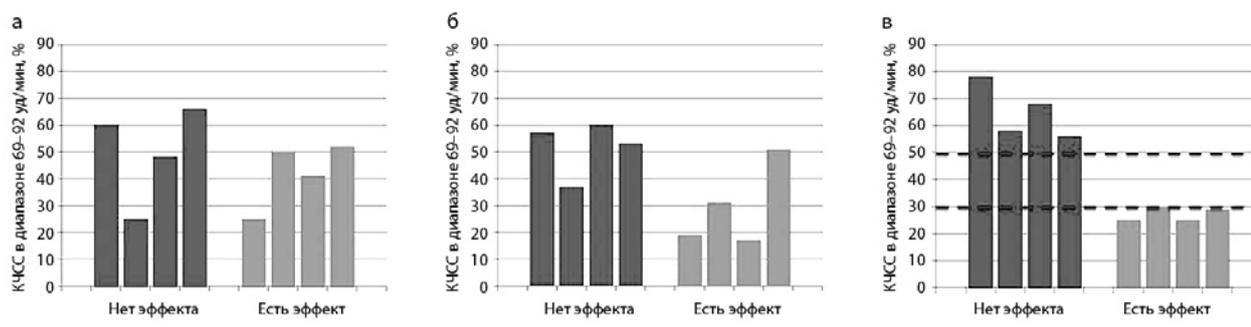
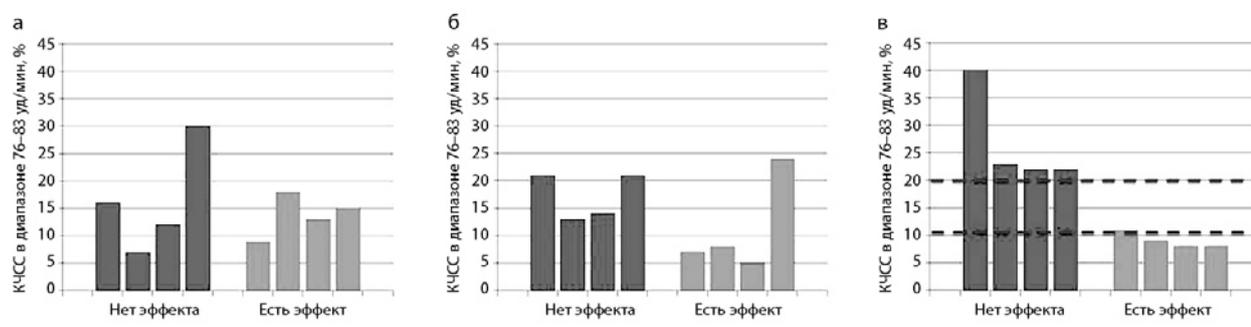


Рис. 7. Сопоставление КЧСС в диапазоне 76–83 уд/мин (около 75 уд/мин) исходно (а), после I (б) и II (в) этапов терапии больных АГ 2-й степени комбинацией лизиноприла и амлодипина.

Fig. 7. Comparison of heart rate concentration in 76–83 beats per minute diapason (near 75 beats per minute) at baseline (a), after I (b) and II (c) therapy stages in patients with stage 2 arterial hypertension treated with lisinopril and amlodipine combination.



Таким образом, во-первых, в подгруппе АД_↓+ 1-й группы подавление симпатической активности бисопрололом сопровождалось эффективным снижением АД, а в подгруппе АД_↓-не сопровождалось. Поэтому можно предположить, что исходно повышенное АД в подгруппе АД_↓+ тесно связано с активацией симпатического отдела ВНС, а в подгруппе АД_↓- такая связь либо проявлялась меньше, либо отсутствовала. Во-вторых, в подгруппе АД_↓+ ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, была статистически значимо выше, чем в подгруппе АД_↓-. При этом в ходе терапии бисопрололом ВСР в этих диапазонах в подгруппе АД_↓+ значительно снижалась, а в подгруппе АД_↓- оставалась неизменной или нарастала. Поэтому можно предположить, что в подгруппе АД_↓+ исходно повышенное АД тесно связано с исходно высокой ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, а в подгруппе АД_↓- такая связь отсутствует.

На основании этих двух предположений можно выдвинуть гипотезу о том, что при АГ 1-й степени большие значения ВСР, отвечающие диапазонам ЧСС, близким к 75 уд/мин, могут ассоциироваться с активацией симпатического отдела ВНС как причиной АГ, а малые значения ВСР, отвечающие этим диапазонам ЧСС, – с какими-то другими причинами возникновения АГ.

Связь между антигипертензивной эффективностью β-АБ и снижением исходно высокой ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, отмечалась нами ранее [5].

Следует обратить внимание еще на одно обстоятельство. Во многих работах, посвященных изучению ВСР, в том числе в рекомендациях [11], принято связывать симпатическую активность исключительно со снижением ВСР, а парасимпатическую – с повышением ВСР. Наши результаты, относящиеся к действию бисопролола, показывают, что ситуация с ВСР (по крайней мере при АГ) гораздо сложнее: активация симпатического отдела ВНС может приводить не к снижению, а к нарастанию ВСР в различных диапазонах изменения ЧСС.

Влияние на ритм амлодипина, лизиноприла и их комбинации отличалось от действия бисопролола. При терапии всеми этими препаратами выявились связи их гипотензивного эффекта с исходным распределением ЧСС в течение суток, а для лизиноприла и его комбинации с амлодипином – с динамикой ЧСС в ходе терапии. Наиболее ярко эти связи проявились для суточной КЧСС в диапазонах, близких к ЧСС 75 уд/мин. Рассмотрим эти связи более подробно.

Как следует из табл. 8, амлодипин во всех 6 случаях увеличивал КЧСС в диапазоне 69–83 (вокруг 75) уд/мин, и прослеживалась связь между АЭ амлодипина и исходной КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин. У 3 больных, лечение которых дало и снижение МСАД на 10 мм рт. ст. и более и достижение целевых уровней АД, в диапазоне 69–83 уд/мин исходная КЧСС превышала 23%. У 3 больных, лечение которых не дало ни снижения МСАД на 10 мм рт. ст. и более, ни достижения целевых уровней АД, исходная КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин исходно была менее 23%.

Таким образом, во всех случаях амлодипин повышал суточную КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин. Препарат был эффективен при исходно более высокой (более 23%) КЧСС. При исходно более низкой КЧСС в этом диапазоне амлодипин был менее эффективен.

Характер связи между АЭ лизиноприла, исходной суточной КЧСС в диапазонах 76–83, 69–75 и 69–83 уд/мин и ее динамикой в ходе терапии напоминает характер связи исходных значений и динамики ВКРМ с АЭ бисопролола. Как видно из табл. 7, у 3 больных с АЭ исходные значения КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин превышали 34%, у 3 пациентов без эффекта лечения соответствующие значения КЧСС < 34%, а у больного п4 с частичным эффектом лизиноприла КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин равнялась 34%. В ходе терапии КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин у всех лиц с полным или частичным эффектом лизиноприла оставалась практически неизменной

или снижалась, а у всех больных без эффекта лизиноприла нарастала.

Таким образом, при АГ 1-й степени эффективность лизиноприла ассоциировалась с исходно высокой КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин и ее снижением в ходе лечения. Если же КЧСС в этом диапазоне была мала и лизиноприл ее повышал, то он не был эффективен.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на ритм сердца. Поэтому представляется важным сам факт связи неэффективности лизиноприла и повышения суточной КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин. Важность этой связи подтверждается данными о влиянии комбинации лизиноприла и амлодипина на ВСР.

При исследовании действия комбинации лизиноприла и амлодипина выявилась связь ее эффективности при лечении АГ с ее влиянием на динамику распределения ЧСС в течение суток. Как видно из табл. 9, исходно у больных с достигнутым и недостижимым гипотензивным эффектом не выявилось различий в распределении ЧСС. На I этапе лечения препарат существенно снижал АД у всех пациентов. При этом не наблюдалось ни однонаправленной динамики КЧСС, имевшей место при терапии амлодипином, ни четких различий в динамике суточной КЧСС, как это было при терапии лизиноприлом. Вместе с тем в подгруппе с недостижимым гипотензивным эффектом появилась тенденция к более выраженному (по сравнению с подгруппой с достигнутым эффектом) росту КЧСС в диапазонах, близких к 75 уд/мин, прежде всего в диапазонах 76–83, 84–92, 76–92, 69–83 и 69–92 уд/мин. На II этапе лечения эта тенденция укрепились, в результате чего минимальные значения КЧСС во всех перечисленных диапазонах в подгруппе с недостижимым эффектом стали превышать максимальные значения соответствующих величин в подгруппе с достигнутым эффектом, причем в диапазонах 76–83 и 76–92 уд/мин – более чем в 2 раза, а в диапазоне 69–92 уд/мин – почти в 2 раза (см. табл. 9 и рис. 6, 7). При этом у больной п1 с самыми высокими МСАД и МДАД после II этапа лечения были и самые высокие значения КЧСС во всех рассматриваемых диапазонах ЧСС.

Таким образом, в течение первых 2–4 нед лечения АГ 2-й степени комбинацией лизиноприла и амлодипина МСАД и МДАД снижается до уровня АГ 1-й степени. Если при этом суточная КЧСС в диапазонах, близких к 75 уд/мин, в том числе в диапазоне 69–83 уд/мин, снижается, то при дальнейшем ис-

пользовании препарата велика вероятность достижения целевых уровней АД. Если же в эти сроки КЧСС в таких диапазонах нарастает, то вероятность достижения целевых уровней АД при дальнейшем использовании препарата мала.

Можно предположить, что при неэффективной терапии лизиноприлом и его комбинацией с амлодипином нарастание суточной КЧСС в диапазонах, близких к 75 уд/мин, отражает неадекватность обоих препаратов причинам, приведшим к повышению АД. При этом добавление к лизиноприлу амлодипина, повышающего КЧСС в диапазоне 69–83 уд/мин, делает эту неадекватность более выраженной. Возникает вопрос: не является ли в данном случае сам факт нарастания КЧСС в диапазонах, близких к 75 уд/мин, причиной повышения среднесуточного АД? Ответ на этот вопрос требует дальнейших исследований. Однако уже сейчас можно согласиться с мнением М.Е. Стаценко и соавт. [12] о том, что ВСР может рассматриваться как еще одна мишень антигипертензивной терапии.

Заключение

Малое число обследованных больных во всех группах не позволяет делать далеко идущие выводы о связи АД различных препаратов с параметрами суточной ВСР. Тем не менее при случайном наборе больных и случайном выборе препаратов для лечения АГ мы получили статистически достоверные различия в исходных значениях и в динамике параметров ВСР при наличии и отсутствии АД. Это позволяет утверждать, что все 4 исследованных препарата влияют на суточную ВСР. Можно сделать ряд предположений о связи АД всех 4 препаратов с исходной суточной ВСР и ее динамикой в ходе лечения.

Корреляции между АД и влиянием изучавшихся препаратов на ВСР для разных препаратов различны. Но у этих корреляций есть одно общее свойство: все они наиболее ярко проявляются для ВСР в диапазонах ЧСС, близких к 75 уд/мин, прежде всего – в диапазоне 69–83 уд/мин.

Из сказанного можно сделать вывод: информация о ВСР в течение суток может быть полезной при оценке результатов антигипертензивной терапии, особенно при отсутствии гипотензивного эффекта тех или иных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa et al. HR variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77 (12): 1073–7.
- Соболев А.В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. М.: Медпрактика, 2009. [Sobolev A.V. Methods for analyzing heart rate variability over long periods of time. Moscow: Medpraktika, 2009 (in Russian).]
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: Медпрактика, 2010. [Riabykina G.V., Sobolev A.V. Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure. Moscow: Medpraktika, 2010 (in Russian).]
- 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., Riabykina G.V., Kozhemiakina E.Sh. Ispol'zovanie ChSS-zavisimykh parametrov sutochnoi EKG dlia otsenki vlianiia beta-blokatora na serdetsnyi ritm pri lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Terapevt.* 2011; 11: 46–53 (in Russian).]
- Соболев А.В., Талабанов П.Г., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Связь между антигипертензивным эффектом β-адреноблокаторов и исходной суточной вариабельностью синусового ритма. *Системные гипертензии.* 2018; 15 (4): 24–9. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000029 [Sobolev A.V., Talabanov P.G., Ryabykina G.V., Kozhemyakina E.Sh. The relationship between the anti-hypertensive effect of β-adrenergic blockers and the initial daily variability of sinus rhythm. *Systemic Hypertension.* 2018; 15 (4): 24–9. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000029 (in Russian).]
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Архипова О.А. и др. Холтеровское мониторирование ЭКГ при обследовании больных легочной гипертензией. Часть 1. Особенности сердечного ритма у больных легочной артериальной гипертензией. *Терапевт.* 2013; 4: 4–14. [Riabykina G.V., Sobolev A.V., Arkhipova O.A. et al. Kholterovskoe monitorirovanie EKG pri obsledovanii bol'nykh legochnoi gipertenziei. Chast' 1. Osobennosti serdetsnogo ritma u bol'nykh legochnoi arterial'noi gipertenziei. *Terapevt.* 2013; 4: 4–14 (in Russian).]
- Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов. *Совр. функциональная диагностика.* 2017; 1: 22–6. [Sobolev A.V., Riabykina G.V., Kozhemiakina E.Sh. Novyi metod analiza variabel'nosti sinusovogo ritma na dlitel'nykh promezhutkakh vremeni, uchityvaiushchii nalichie na ritmogramme dvoynykh izlomov. *Sovr. funktsional'naia diagnostika.* 2017; 1: 22–6 (in Russian).]
- O'Brien E, Parati D, Stergiou G et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–68.
- Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. [Baevskii R.M., Berseneva A.P. Assessment of the adaptive capacity of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Meditsina, 1997 (in Russian).]
- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн. аритмологии.* 2001; 24: 66–85. [Baevskii R.M. Analiz variabel'nosti serdetsnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii). *Vestn. aritmologii.* 2001; 24: 66–85 (in Russian).]
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354–81.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Михалева А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели вариабельности ритма сердца и состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2013; 12: 21–6. [Statsenko M.E., Derevianchenko M.V., Titarenko M.N., Mikhaleva A.V. Vliianie kombinirovannoi anti-gipertenzivnoi terapii na pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa i sostoiianie organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i sakharnym diabetom 2-go tipa. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 12: 21–6 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Соболев Александр Владимирович – д-р техн. 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»

Кожмякина Елена Шамилевна – программист отд. информационных технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Alexander V. Sobolev – D. Sci. (Tech.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

Pavel G. Talabanov – cardiologist, Clinical Hospital №8

Galina V. Ryabykina – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

Elena Sh. Kozhemyakina – programmer, National Medical Research Center of Cardiology

Elena V. Oshchepkova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2019