

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОЗИНОПРИЛА И АТЕНОЛОЛА НА СИНХРОНИЗАЦИЮ КОЛЕБАНИЙ С ЧАСТОТОЙ ОКОЛО 0,1 ГЦ В РИТМЕ СЕРДЦА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Р. Киселев<sup>1\*</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, А.С. Караваев<sup>2</sup>, О.М. Посненкова<sup>1</sup>, В.И. Пономаренко<sup>3</sup>, М.Д. Прохоров<sup>3</sup>, Б.П. Безручко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>2</sup> Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

<sup>3</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова. 410019, Саратов, ул. Зеленая, 38

## Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией

А.Р. Киселев<sup>1\*</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, А.С. Караваев<sup>2</sup>, О.М. Посненкова<sup>1</sup>, В.И. Пономаренко<sup>3</sup>, М.Д. Прохоров<sup>3</sup>, Б.П. Безручко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>2</sup> Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

<sup>3</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова. 410019, Саратов, ул. Зеленая, 38

**Цель.** Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови.

**Материал и методы.** В исследование включены 63 больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени в возрасте 47±8 лет. Регистрацию 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца (ВРСР) и микроциркуляции крови производили в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании, продолжительностью каждого этапа пробы 10 мин. Синхронизацию 0,1 Гц-колебаний оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВРСР в HF- и LF-диапазонах.

**Результаты.** Фозиноприл и ателолол оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект, при этом ателолол достоверно снижал частоту сердечных сокращений (ЧСС). У больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией прием обоих препаратов способствовал восстановлению функционального взаимодействия 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови. У больных АГ с исходно достаточным взаимодействием 0,1 Гц-механизмов регуляции на фоне лечения и ателололом, и фозиноприлом наблюдалось их функциональное разобщение.

**Заключение.** Фозиноприл и ателолол у больных АГ оказывают сходное воздействие на 0,1 Гц-механизмы вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови, при этом ателолол является препаратом выбора у пациентов с симпатикотонией. Данные препараты у больных АГ необходимо назначать с учетом индивидуального уровня синхронизации 0,1 Гц-колебаний до начала лечения.

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, синхронизация, фозиноприл, ателолол.

**РФК 2010;6(6):803-811**

## Comparison of fosinopril and atenolol effect on heart 0.1 Hz-rhythms synchronization and blood microcirculation in patients with arterial hypertension

A.R. Kiselev<sup>1\*</sup>, V.I. Gridnev<sup>1</sup>, A.S. Karavaev<sup>2</sup>, O.M. Posnenkova<sup>1</sup>, V.I. Ponomarenko<sup>3</sup>, M.D. Prochorov<sup>3</sup>, B.P. Bezruchko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

<sup>2</sup> Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky. Astrachanskaya ul. 83, Saratov, 410012 Russia

<sup>3</sup> Saratov branch of the Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronic, Zelenaya ul. 38, Saratov, 410019 Russia

**Aim.** To compare the effect of fosinopril and atenolol on synchronization of heart 0.1 Hz-rhythms and blood microcirculatory.

**Material and methods.** 63 patients at the age of 47±8 with hypertension (HT) of grade 1-2 were enrolled in the study. 0.1 Hz-oscillations in heart rate variability (HRV) and in filling of microcirculatory bed were registered during passive tilt test under spontaneous breathing. The duration of each stage of test was 10 min. Synchronization was estimated as a phase difference between 0.1 Hz-rhythms of heart rate and filling of microcirculatory bed. Frequency values of HRV spectrum in LF- and HF-ranges were also assessed.

**Results.** Fosinopril and atenolol showed comparable effect on blood pressure (BP) reduction. Atenolol decreased in heart rate significantly. Treatment with either fosinopril or atenolol in patients with significant vegetative dysfunction resulted in repair of functional interaction between heart 0.1 Hz-regulation and microcirculatory bed. Functional dissociation of 0.1 Hz-regulation mechanisms was observed under the treatment with fosinopril or atenolol in patients with initially sufficient interaction.

**Conclusions.** Fosinopril and atenolol influenced similarly on heart 0.1 Hz-mechanisms and microcirculation autonomic regulation in patients with HT. Atenolol is a drug of choice in patients with sympathicotony. Both drugs should be administered in according with an individual level of 0.1-Hz rhythms synchronization assessed before start of the treatment.

**Key words:** autonomic regulation, synchronization, fosinopril, atenolol.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):803-811**

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

### Сведения об авторах:

**Киселев Антон Робертович** — к.м.н., с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Саратовский НИИ кардиологии

**Гриднев Владимир Иванович** — к.м.н., руководитель того же центра

**Караваев Анатолий Сергеевич** — к.ф.-м.н., доцент базовой кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий, СГУ им. Н.Г. Чернышевского

**Посненкова Ольга Михайловна** — к.м.н., с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Саратовский НИИ кардиологии

**Пономаренко Владимир Иванович** — д.ф.-м.н. в.н.с. Саратовского филиала ИРЭ им. В.А. Котельникова

**Прохоров Михаил Дмитриевич** — д.ф.-м.н., в.н.с. того же института

**Безручко Борис Петрович** — д.ф.-м.н., профессор базовой кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий, СГУ им. Н.Г. Чернышевского

## Введение

Низкочастотные колебания в вариабельности сердечного ритма (BCP) и изменениях артериального давления характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции [1-4]. Данные колебания (с характерной для человека частотой около 0,1 Гц) являются в ритме сердца, динамике давления крови в аорте, кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) [1-3,5,6]. Указанные 0,1 Гц-ритмы могут быть синхронизованы между собой [6,7]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы (ССС) при их динамическом взаимодействии [8,9]. Обнаружение синхронизации является результатом адекватного взаимодействия отделов ССС при адаптации к изменяющимся условиям функционирования.

Дисфункция механизмов вегетативной регуляции артериального давления играет важную роль в патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Одними из рекомендованных для лечения больных АГ препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) [10]. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных БАБ могут обуславливать различия в их влиянии на вегетативную регуляцию ССС. Точки приложения действия данных препаратов находятся в разных отделах ССС: БАБ действуют преимущественно на уровне сердца, иАПФ — на уровне сосудистого русла. В нашей предыдущей работе [11] было показано, что фозиноприл (иАПФ) и атенолол (кардиоселективный БАБ) у больных АГ оказывают сходное влияние на BCP, в частности на 0,1 Гц-колебания в вегетативной регуляции сердца. При этом атенолол более эффективно воздействовал на вегетативный баланс у пациентов с выраженным преобладанием симпатической активности. Однако анализ BCP позволяет изучать состояние вегетативной регуляции только функции сердца, тогда как взаимодействие механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови, проявляющееся в синхронизации соответствующих 0,1 Гц-колебаний, важно для обеспечения адаптационных возможностей ССС.

Целью данной работы являлась сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию отделов ССС у больных АГ на основе синхронизации низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний в BCP и кровенаполнения сосудов МЦР.

## Материал и методы

В исследование включены 63 пациента (65% женщин) в возрасте  $47 \pm 8$  лет с ранее не леченной или неадекватно леченной АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических со-

стояний [10]. Все пациенты дали добровольное согласие на включение их в данное исследование.

Критерии включения: возраст 35-60 лет, АГ 1-2 степени, отсутствие антигипертензивной терапии в течение 7 дней до включения в исследование.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца; мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе; двусторонний стеноз почечных артерий; вторичные гипертензии; микроальбуминурия ( $>150$  мг/л); гипертрофия левого желудочка; гипертоническая ретинопатия (Салюс II-III); выраженный атеросклероз периферических артерий; хроническая сердечная недостаточность; клапанные пороки сердца; кардиомиопатии; сахарный диабет; бронхиальная астма; нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу BCP. Введение микроальбуминурии ( $>150$  мг/л), являющейся одним из ранних признаков поражения почек у больных АГ [10,12], в критерии исключения позволяет устранить влияние почечной дисфункции на результаты исследования.

Указанные критерии включения и исключения из исследования позволяют утверждать, что исследуемая группа больных АГ характеризуется функциональными нарушениями вегетативной регуляции сердца, не имеющими в своей основе значимых органических изменений.

Всем больным проводились синхронная регистрация электрокардиограмм (ЭКГ), фотоплетизмограмм (ФПГ) в проходящем свете с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03", модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips - IP (США), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра (Accu-Chek Active, Roche), биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии).

При помощи механической записи дыхания контролировались спонтанность дыхания, отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания во время регистрации записей, тем самым исключались произвольные влияния на ССС со стороны дыхания. Для дальнейшего анализа отбирались записи сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов. Из сигнала ЭКГ производилось построение ряда R-R интервалов.

Регистрация изучаемых сигналов (ЭКГ и ФПГ), из-

мерение уровня АД, согласно протоколу исследования, производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема фозиноприла;
2. в конце третьей недели приема фозиноприла перед его отменой;
3. на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии перед началом приема атенолола;
4. в конце третьей недели приема атенолола.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа (по 15 минут каждый): 1) горизонтальное положение при спонтанном дыхании; 2) вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°). Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении тела в течение 10 минут. Регистрация изучаемых сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы. Длительность записи сигналов (ЭКГ, ФПГ и дыхания) на каждом этапе составляла 10 минут. Все пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00).

Лекарственные препараты для исследования выбирались согласно Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии [10] с кратностью приема 1 раз/сут. Из иАПФ в исследовании применялся фозиноприл в дозе 20 мг/сут, из БАБ — атенолол в дозе 100 мг/сут. Прием препаратов производился под контролем уровня АД. Длительность этапа терапии фозиноприлом — 3 недели, длительность этапа отсутствия антигипертензивной терапии — 2 недели, длительность этапа терапии атенололом — 3 недели. Общая продолжительность наблюдения — 8 недель. Наличие в протоколе исследования двухнедельного перерыва в лечении необходимо для исключения эффекта на вегетативную регуляцию сердца проведенного лечения фозиноприлом при моделировании ситуации стартовой терапии атенололом.

На период исследования всем пациентам дополнительно назначался гидрохлортиазид (за 5 дней до начала приема фозиноприла) в дозе 12,5 мг/сут, прием которого продолжался и в период отмены препаратов. Это позволяло удерживать уровень АД в среднем ниже 140/90 мм рт.ст. С учетом постоянного низкодозового приема гидрохлортиазида нами условно было принято, что его влияние на результаты данного сравнительного исследования незначимо.

Для изучения синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови использовался метод изучения функционального состояния ССС на основе анализа синхронизованности 0,1 Гц-ритмов (Патент на изобретение № 2374986 от 10.12.2008). При выде-

лении периодики в ВСР с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов, устраняя высокочастотные колебания — HF (> 0,15 Гц) и очень низкочастотные колебания — ULF (< 0,05 Гц). После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу  $\phi_1$  периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта [13]. При обработке сигнала ФПГ также выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, при этом сигнал ФПГ подвергался аналогичной фильтрации, как и сигнал ВСР, — устранялись HF-, и ULF-колебания. Затем преобразованием Гильберта вычислялась фаза  $\phi_2$  периодических 0,1 Гц-колебаний в ФПГ. Наличие синхронизации между 0,1 Гц-колебаниями, выделенными из последовательности R-R интервалов и из ФПГ, определяли, вычисляя разность фаз:  $\phi = \phi_1 - \phi_2$  где  $\phi$  — обобщенная разность фаз или относительная фаза [14]. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором  $\phi$  колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. можно считать, что имеет место фазовая синхронизация. Далее подсчитывалась общая длительность всех участков синхронизации и выражалась в процентах от длительности всей записи, т.е. определялся **суммарный процент синхронизации S**. Данный показатель характеризовал относительное время синхронизации между 0,1 Гц-колебаниями в сигнале ФПГ и ВСР.

В качестве «порогового» значения показателя S, выше которого можно считать качество функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови удовлетворительным, было принято 25%. Данное значение обосновано тем, что для обеспечения адекватных адаптационных способностей ССС наравне с механизмами местной и гуморальной регуляции необходимо участие центральных 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции в течение не менее 25% общего времени функционирования системы кровообращения [9].

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) [15], в которых вычислялась спектральная мощность (в мс<sup>2</sup>).

Для изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции общая группа больных АГ была разделена на 4 подгруппы в зависимости от влияния каждого из изучаемых препаратов на индивидуальную динамику синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови:

1. по влиянию фозиноприла:
  - а. «положительное» влияние (44% общей группы),
  - б. «отрицательное» влияние (56% общей группы);
2. по влиянию атенолола:
  - а. «положительное» влияние (48% общей группы),
  - б. «отрицательное» влияние (52% общей группы).

Для выполнения указанного разделения на подгруппы использовались условные критерии оценки динамики качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР на основе изучения показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ( $\Delta S, \pm\%$ ). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считалось, когда динамика значений  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  была положительной на фоне приема препарата, т.е. выполнялось условие  $(S_{\text{лежа после лечения}} - S_{\text{лежа до лечения}}) \geq 0$  и  $(S_{\text{стоя после лечения}} - S_{\text{стоя до лечения}}) \geq 0$ . Во всех других случаях влияние изучаемого препарата на вегетативную регуляцию ССС считалось «отрицательным».

Выделенные подгруппы больных АГ были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим характеристикам – пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, биохимические показатели крови и др.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. Сравнение переменных выполнялось при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона [25%, 75%]. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета Statistica 6.1 (Statsoft).

## Результаты

Результаты клинического обследования больных АГ в общей группе представлены в таблице 1. АГ 1 степени наблюдалась у 43 пациентов, 2 степени – у 20. До включения в исследование 47,7% пациентов принимали БАБ, 68,4% – иАПФ, 8,8% – блокаторы кальциевых каналов, 47,7% – диуретики, 31,6% – препараты из категории «прочее».

## Сравнение антигипертензивного эффекта фозиноприла и атенолола

На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) и сопоставимое снижение значений САД и ДАД относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ в общей группе (n=63)

Признак	Значение
Женщины, %	65
Возраст, лет	46 ± 7
Курение, %	10
Длительность АГ, лет	5 (2; 8)
Офисное измерение САД до включения в исследование (до начала приема гидрохлортиазида), мм рт.ст.	150 (145; 160)
Офисное измерение ДАД до включения в исследование (до начала приема гидрохлортиазида), мм рт.ст.	85 (80; 93)
Частота гипертонических кризов, в год	3 (0; 10)
Холестерин общий, мг/дл	181 (164; 205)
Триглицериды, мг/дл	88 (82; 99)
Креатинин, мг/дл	0,75 (0,74; 0,78)
ФВ ЛЖ, %	65 (61; 67)
Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%)	

в горизонтальном, так и в вертикальном положениях тела. В частности, уровень САД в положении лежа на фоне приема фозиноприла снизился со 130 [125; 138] до 115 [105; 120] мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), а ДАД – с 85 [80; 90] до 75 [70; 85] мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). На фоне приема атенолола САД снизилось со 130 [120; 133] до 115 [105; 125] мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), а ДАД – с 83 [75; 85] до 75 [70; 83] мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Выделенные подгруппы больных АГ также были сопоставимы по антигипертензивному эффекту изучаемых препаратов. Это свидетельствует, что выявленные особенности влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию не связаны непосредственно с их влиянием на системный уровень АД.

## Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови на фоне фозиноприла

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом фозиноприла на 0,1 Гц-регуляцию отделов ССС характеризовалась достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя и его ортостатической динамики  $\Delta S$  на фоне лечения фозиноприлом ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом фозиноприла отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение значений показателя синхронизации S в положении стоя и его ортостатической динамики  $\Delta S$  на фоне лечения фозиноприлом. Относительно значений S лежа значимой динамики в целом по подгруппе не выявлено ( $p > 0,05$ ), однако отмечалась тенденция к снижению

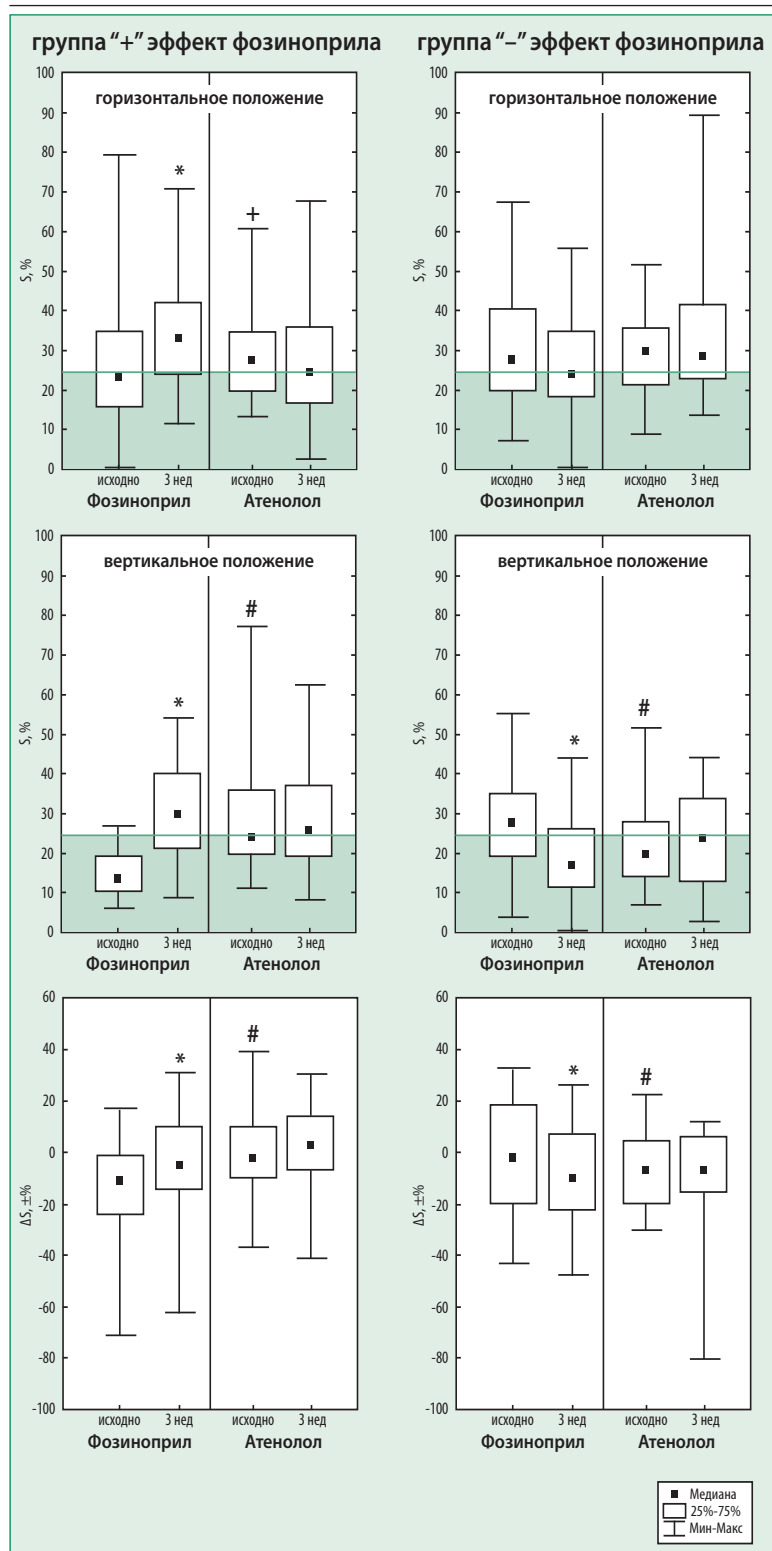


Рис. 1. Динамика значений суммарного процента синхронизации S на фоне лечения фозиноприлом и атенололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием фозиноприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови

\* – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения фозиноприлом; # – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения фозиноприлом); серым цветом выделена область значений  $S_{\text{лежа}} < 25\%$  и  $S_{\text{стоя}} < 25\%$

доли больных АГ с  $S_{\text{лежа}} > 25\%$  с 55% до 45% (рис. 1).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом фозиноприла исходно характеризовалась достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими относительно группы с «положительным» эффектом значениями показателей  $S_{\text{стоя}}$  (доля больных АГ с  $S_{\text{стоя}} > 25\%$  55% относительно 5%) и  $\Delta S$  (доля больных АГ с  $\Delta S > 0$  50% относительно 25%). Также отмечается тенденция к более высоким значениям  $S_{\text{лежа}}$  (доля больных АГ с  $S_{\text{лежа}} > 25\%$  55% относительно 45%) (рис. 1).

После периода «отмыва» в обеих подгруппах больных АГ не наблюдалось достоверной динамики по показателям  $S_{\text{стоя}}$  и  $\Delta S$ , при этом конечные значения данных показателей (перед началом этапа лечения атенололом) отличались ( $p < 0,05$ ) от исходных до начала лечения фозиноприлом. Значения показателя  $S_{\text{лежа}}$  в конце периода «отмыва» были сопоставимы с таковыми до начала лечения фозиноприлом (рис. 1).

На фоне последующего этапа лечения атенололом достоверной динамики показателей синхронизации ( $S_{\text{лежа}}$ ,  $S_{\text{стоя}}$ ,  $\Delta S$ ) в данных подгруппах больных АГ не выявлено ( $p > 0,05$ ), при этом подгруппы сохранили все отличительные особенности на момент начала лечения атенололом (после периода «отмыва») (рис. 1).

### Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови на фоне приема атенолола

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний характеризовалась достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя на фоне лечения атенололом. Статистически значимой внутригрупповой динамики показателя  $\Delta S$  на фоне лечения атенололом выявлено не было (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя, а также его ортостатической динамики  $\Delta S$  на фоне лечения атенололом (рис. 2).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола исходно до начала приема атенолола характеризовалась достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими относительно под-

группы с «положительным» эффектом значениями показателей  $S_{\text{лежа}}$  (доля больных АГ с  $S_{\text{лежа}} > 25\%$  75% относительно 45%) и  $S_{\text{стоя}}$  (доля больных АГ с  $S_{\text{стоя}} > 25\%$  50% относительно 30%). Особенностей ортостатической динамики показателя синхронизации  $S$  в данных подгруппах до начала этапа лечения атенололом не выявлено (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «положительным» эффектом атенолола наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение значений показателя синхронизации  $S$  в положении лежа. В положении стоя отмечалась тенденция к увеличению показателя синхронизации  $S$  (доля больных АГ с  $S_{\text{стоя}} > 25\%$  увеличилась с 35% до 45%;  $p > 0,05$ ). Значимой динамики по показателю  $\Delta S$  не выявлено (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола на фоне лечения фозиноприлом статистически значимой динамики показателей  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  не выявлено, при этом отмечалось достоверное увеличение показателя  $\Delta S$  (рис. 2).

Отметим, что исходно больные АГ с «отрицательным» эффектом атенолола по сравнению с больными с «положительным» эффектом имели достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения суммарного процента синхронизации  $S$  в положении лежа (доля больных АГ с  $S_{\text{лежа}} > 25\%$  – 60% относительно 45%) и стоя (доля больных АГ с  $S_{\text{стоя}} > 25\%$  – 45% относительно 35%) (рис. 2).

Во время периода «отмыва» (после лечения фозиноприлом) у больных с «положительным» эффектом атенолола отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей  $S_{\text{лежа}}$ ,  $S_{\text{стоя}}$  и  $\Delta S$ , тогда как в подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом статистически значимой динамики данных показателей в течение периода «отмыва» выявлено не было (рис. 2). Таким образом, «положительный» эффект атенолола был ассоциирован с предшествующей тенденцией к повышению уровня синхронизации 0,1 Гц-колебаний на фоне предшествующего лечения фозиноприлом и значимым снижением уровня синхронизации во время периода «отмыва».

### Динамика спектральных показателей ВСР и частоты сердечных сокращений на фоне приема фозиноприла и атенолола

Во всех исследуемых подгруппах больных

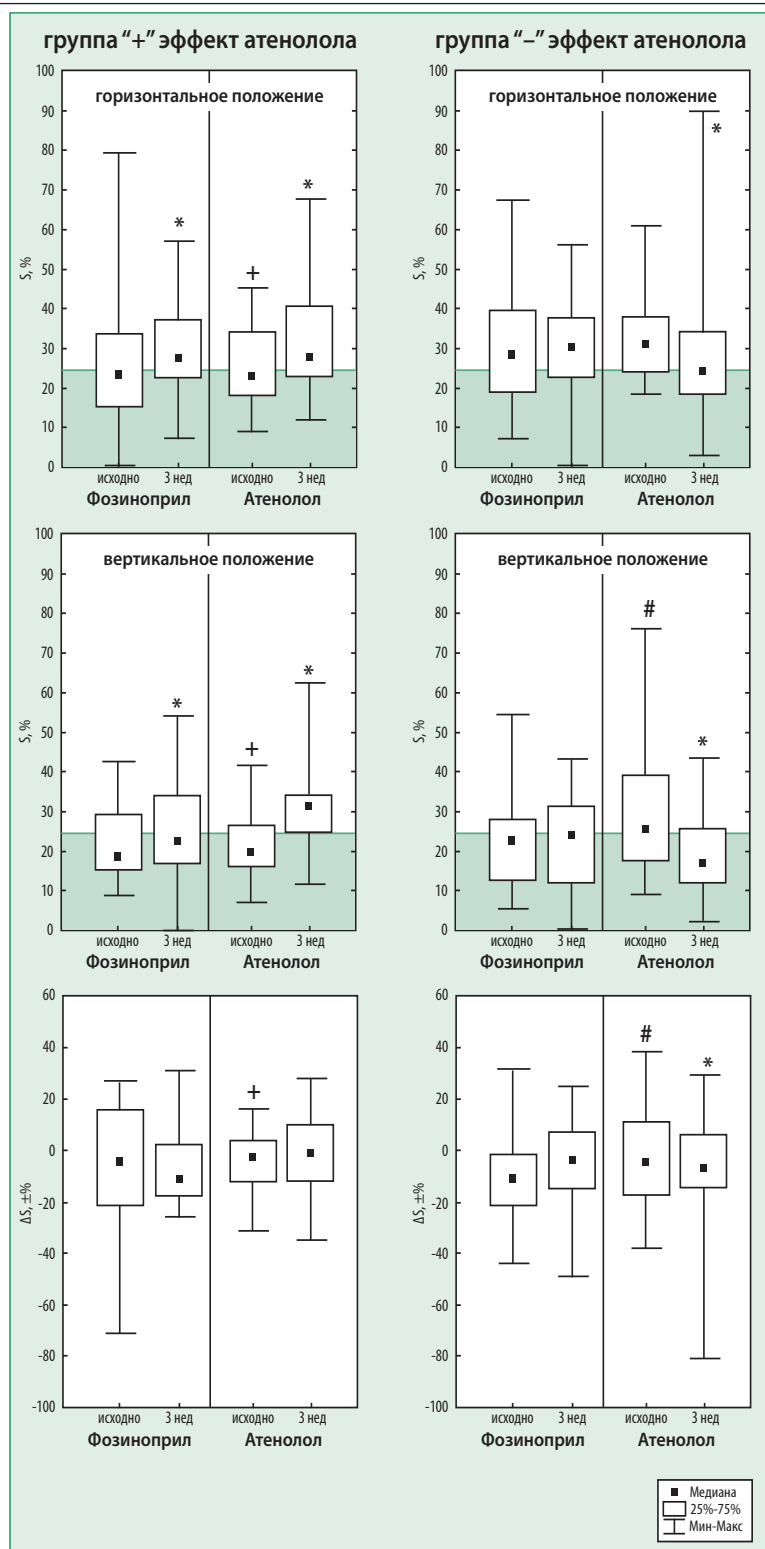


Рис. 2. Динамика значений суммарного процента синхронизации  $S$  на фоне лечения фозиноприлом и атенололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови

\* – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения фозиноприлом; # – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения фозиноприлом); серым цветом выделена область значений  $S_{\text{лежа}} < 25\%$  и  $S_{\text{стоя}} < 25\%$

Таблица 2. Значения мощности низкочастотного (LF, мс<sup>2</sup>) диапазона спектра ВСР и ее ортостатической динамики ( $\Delta$ LF,  $\pm$  мс<sup>2</sup>) на этапах исследования в подгруппах больных АГ

Этап исследования	Группы по эффекту фозиноприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов		Группы по эффекту атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
<b>Горизонтальное положение</b>				
Исходно, перед назначением фозиноприла	437 (181; 614)	212 (123; 424) <sup>с</sup>	426 (175; 521)	244 (123; 499)
После 3-х недель лечения фозиноприлом	348 (119; 521)	245 (106; 364) <sup>с</sup>	329 (136; 394)	226 (107; 375)
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	234 (123; 461)	178 (103; 423) <sup>с</sup>	225 (103; 459)	187 (104; 423)
После 3-х недель лечения атенололом	267 (165; 431)	271 (175; 339)	280 (222; 369)	228 (167; 374)
<b>Вертикальное положение</b>				
Исходно, перед назначением фозиноприла	395 (169; 760)	296 (169; 436) <sup>с</sup>	349 (218; 436)	301 (163; 571)
После 3-х недель лечения фозиноприлом	329 (148; 582)	204 (104; 257) <sup>bc</sup>	230 (152; 467)	214 (145; 486)
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	304 (93; 423)	241 (175; 395) <sup>а</sup>	241 (143; 339)	290 (170; 550)
После 3-х недель лечения атенололом	254 (154; 411)	184 (135; 340) <sup>с</sup>	263 (160; 404)	173 (135; 332) <sup>bc</sup>
<b>Ортостатическая динамика</b>				
Исходно, перед назначением фозиноприла	-20 (-127; +312)	+23 (-64; +136)	+4 (-148; +72)	+10 (-75; +349) <sup>с</sup>
После 3-х недель лечения фозиноприлом	+6 (-104; +71)	-20 (-110; +89)	-62 (-170; +41)	+18 (-76; +99) <sup>с</sup>
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	-6 (-78; +169)	-3 (-32; +137)	-16 (-78; +114)	+70 (-64; +169) <sup>с</sup>
После 3-х недель лечения атенололом	-8 (-113; +108)	-45 (-180; -14) <sup>с</sup>	-43 (-133; +50)	-24 (-129; +10) <sup>б</sup>

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); а –  $p < 0,05$  (отличия от аналогичного показателя в горизонтальном положении); б – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя до лечения препаратом; с – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя в подгруппе с «положительным» эффектом препарата.

АГ наблюдалось сопоставимое достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение среднего уровня ЧСС в положении лежа и стоя и значений его ортостатической динамики ( $\Delta$ ЧСС) на фоне приема фозиноприла. На фоне последующего приема атенолола также выявлено сопоставимое достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение указанных показателей (сходные данные приводятся в [11]). Отметим, что в период «отмыва» статистически значимой динамики уровня средней ЧСС и  $\Delta$ ЧСС выявлено не было.

Показатели мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР в положении лежа и стоя и ее ортостатическая динамика в изучаемых подгруппах на фоне приема фозиноприла и атенолола статистически значимо не менялись, кроме подгруппы с «отрицательным» эффектом фозиноприла (табл. 2). Подгруппа с «положительным» эффектом фозиноприла по сравнению с другими характеризовалась достоверно ( $p < 0,05$ ) большими значениями мощности LF-диапазона спектра ВСР на всех этапах исследования.

Подгруппа пациентов с «отрицательным» эффектом атенолола характеризовалась достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением мощности LF-диапазона спектра ВСР в положении стоя и показателя ортостатической динамики мощности LF-диапазона ( $\Delta$ LF), тогда как в подгруппе с «положительным» эффектом атенолола этого не отмечено

(табл. 2). Также подгруппа с «отрицательным» влиянием атенолола характеризовалась достоверно ( $p < 0,05$ ) большими значениями показателя  $\Delta$ LF до начала приема атенолола (в течение этапа приема фозиноприла и периода «отмыва»). Значения мощности LF-диапазона (лежа и стоя) в указанных подгруппах не менялись на фоне лечения фозиноприлом (табл. 2).

Показатели мощности высокочастотного (HF) диапазона спектра ВСР в положении лежа во всех исследуемых подгруппах не изменялись на фоне лечения фозиноприлом и достоверно ( $p < 0,05$ ) повышались на фоне приема атенолола. Мощность HF-диапазона в положении стоя на фоне лечения фозиноприлом достоверно ( $p < 0,05$ ) снижается во всех исследуемых подгруппах и характеризуется относительной постоянностью на фоне приема атенолола (сходные данные приводятся в [11]). Подгруппа с «отрицательным» эффектом фозиноприла характеризовалась достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкими значениями мощности HF-диапазона спектра ВСР на всех этапах исследования относительно подгруппы с «положительным» эффектом данного препарата. Подгруппы больных АГ, выделенные по влиянию атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний, были сопоставимы по мощности HF-диапазона на этапах исследования.

## Обсуждение

Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови (характеризующих свойства центральной вегетативной регуляции) в ходе пассивной ортостатической пробы характеризует адаптационные возможности ССС и выраженность вегетативной дисфункции. Для обеспечения адекватных адаптационных реакций необходим достаточный уровень взаимодействия механизмов регуляции отделов системы кровообращения, в частности сердца и МЦР.

В целом, оба препарата (фозиноприл и ателолол) оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции ССС, в частности на качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови, при условии сопоставимого гемодинамического эффекта. И фозиноприл, и ателолол оказывают однозначно «положительный» эффект на взаимодействие механизмов вегетативной регуляции отделов ССС (сердца и МЦР) у больных АГ с исходно выраженной системной вегетативной дисфункцией, т.е. при значениях Слежа и Стоя менее 25%. При этом прекращение лечения («отмыв») у данной категории больных АГ способствует быстрому повторному разобщению вегетативной регуляции отделов системы кровообращения. В случае же, когда исходно взаимодействие механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови находится на удовлетворительном уровне ( $S > 25\%$ ), прием фозиноприла или ателолола способствует их функциональному разобщению. Таким образом, влияние фозиноприла и ателолола на функциональную целостность ССС определяется, прежде всего, исходным уровнем функционального разобщения механизмов вегетативной 0,1 Гц-регуляции ее отделов (сердца и МЦР). При этом ассоциации типа влияния на вегетативную регуляцию («положительное» или «отрицательное») с каждым из изучаемых препаратов не выявлено, о чем свидетельствует представленное в таблице 3 перераспределение состава выделяемых подгрупп больных АГ.

Фозиноприл в целом по группе способствовал устойчивому изменению параметров взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов ССС, при этом наблюдаемые изменения (как «положительные», так и «отрицательные») сохранялись и после его отмены в период «отмыва». Данное наблюдение может быть обусловлено тем, что влияние иАПФ на регуляцию системного кровообращения опосредовано в большей

мере через механизмы гуморальной регуляции. Отметим, что особенности дизайна исследования (в частности, последовательное применение фозиноприла и ателолола) не позволяют исключить влияние фозиноприла на результаты изучения динамики показателей вегетативной регуляции ССС на фоне последующего приема ателолола. Данный факт необходимо рассматривать как некоторое ограничение интерпретации результатов исследования.

Положительное влияние фозиноприла на синхронизацию изучаемых 0,1 Гц-колебаний было ассоциировано с исходно достаточным уровнем 0,1 Гц-регуляции функции сердца (оцениваемой по мощности LF-диапазона спектра ВСР), т.е. когда низкий уровень синхронизации 0,1 Гц-колебаний обусловлен преимущественно дисфункцией вегетативной регуляции микроциркуляции крови.

Особенности влияния фозиноприла и ателолола на уровень ЧСС и выраженность дыхательно-парасимпатических влияний на функцию сердца у больных АГ 1-2 степени обсуждались в ранее проведенном нами исследовании [11]. Была показана предпочтительность применения ателолола у пациентов с выраженной симпатикотонией. Отметим только, что ателолол у данной категории больных АГ на фоне снижения симпатикотонии всегда повышал уровень синхронизации изучаемых 0,1 Гц-колебаний.

Полученные результаты создают теоретическую основу для разработки новых алгоритмов назначения иАПФ и БАБ. Полученные в данном исследовании результаты дополняют существующие алгоритмы выбора антигипертензивных препаратов, основанные на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к его назначению [10]. Однако результаты исследования применимы только при назначении фозиноприла и ателолола больным АГ 1-2 степени без значимых поражений органов мишеней и ассоциированных состояний. Применимость результатов исследования к другим категориям больных АГ, а также другим представителям иАПФ и БАБ требует дополнительного изучения.

Предлагается в качестве дополнительного критерия оценки возможности назначения иАПФ и БАБ использовать показатель синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и микроциркуляции крови, косвенно отражающий выраженность системной вегетативной дисфункции. При низком уровне синхронизации ( $S < 25\%$ ) предлагается назначать или иАПФ (фозиноприл), или БАБ (ателолол), в зависимости от дополнительных показаний или противопоказаний. Когда же у больного АГ синхронизация 0,1 Гц-колебаний в системе кровообращения находится на удовлетворительном уровне ( $S > 25\%$ ), предпочтительнее назначать более нейтральные в отношении вегетативной регуля-

Таблица 3. Движение больных АГ в группах

	«+» эффект ателолола	«-» эффект ателолола
«+» эффект фозиноприла	52%	48%
«-» эффект фозиноприла	44%	56%



ции препараты, например из группы диуретиков (гидрохлортиазид).

## Заключение

Данные препараты имеют разные точки приложения своего действия в ССС, но при этом оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции в целом

при условии сопоставимого гемодинамического эффекта и способствуют восстановлению функциональной целостности системы регуляции кровообращения. Полученные результаты имеют значение для расширения представлений об основах влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию ССС у больных АГ.

## Литература

- De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23(4): 352-358.
- De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23(4): 359-364.
- Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1105-15.
- Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol Meas* 2000; 21(2): 305-318.
- Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 2): H1573-9.
- Kiselev A.R., Posnenkova O.M., Gridnev V.I. et al. Internal synchronization of the main 0.1-hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system. *Human Physiology* 2007; 33(2): 188-193. Russian (Киселев А.Р., Посненкова О.М., Гриднев В.И. и соавт. Внутренняя синхронизация основных 0,1Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. *Физиология человека* 2007; 33(2): 188-193).
- Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002; 65(3 Pt 2A): 036212.
- Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001; 410(6825): 277-284.
- Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19(3): 033112.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2: 1-32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32).
- Kiselyov A.R., Gridnev V.I., Shevchenko O.V. et al. Comparison of ACE inhibitor (fosinopril) and  $\beta$ -adrenoblocker (atenolol) effects on autonomic regulation of the heart in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2008; 1: 10-13. Russian (Киселев А.Р., Гриднев В.И., Шевченко О.В. и соавт. Сравнительная оценка влияния иАПФ (фозиноприл) и  $\beta$ -адреноблокатора (атенолол) на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертензией. *РФК* 2008; 1: 10-13).
- Preobrazhenskiy D.V., Marenich A.V., Romanova N.E. et al. Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance (Part I). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2000; 3: 56-59. Russian (Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. и соавт. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая). *Российский кардиологический журнал* 2000; 3: 56-59).
- Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. *Physica D* 1997; 104(3-4): 219-238.
- Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Phys Rev Lett* 1998; 81: 3291-3294.
- Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). *Vestnik aritmologii* 2002; 24: 65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2002; 24: 65-86).

Поступила 02.04.2010

Принята в печать 03.08.2010