

Влияние периндоприла на показатели суточной вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Н.А. Шарданов, Е.К. Аргасова, Л.М. Батырбекова, М.Х. Курданова, Х.А. Курданов

Центр медико-экологических исследований – филиал Государственного научного центра Российской Федерации Института медико-биологических проблем РАН. Нальчик, Россия

Perindopril effects on circadian heart rate variability in patients with coronary heart disease and stable angina

N.A. Shardanov, E.K. Argasova, L.M. Batyrbekova, M.Kh. Kurdanova, Kh.A. Kurdanov

Medico-Ecological Research Center, Russian Federation State Research Center Branch, Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences. Nal'chik, Russia

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла на динамику суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Материал и методы. В исследование включены 68 пациентов со ССН, без рубцовых изменений миокарда. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей. Суточная ВСР изучалась с использованием переносных холтеровских мониторов на фоне терапии изосорбида динитратом и аспирином на 31 сутки после включения в схему лечения 4–8 мг/сут. периндоприла.

Результаты. Исходно выявлено снижение временных и спектральных показателей ВСР у больных ИБС со ССН. Терапия периндоприлом в дозе 4–8 мг/сут. сопровождается увеличением временных и спектральных показателей 24-часовой ВСР. Наибольшим изменениям подверглись показатели, характеризующие активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Отмечено снижение количества желудочковых экстрасистол на фоне терапии периндоприлом.

Заключение. Периндоприл в дозе 4–8 мг/сут. благоприятно действует на динамику суточной ВСР у больных ИБС со ССН. Наилучший эффект получен у пациентов с высоким функциональным классом заболевания. Препарат обладает антиаритмическим действием.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вариабельность сердечного ритма, холтеровское мониторирование, периндоприл.

Aim. To study the effects of ACE inhibitor perindopril on circadian dynamic of heart rate variability (HRV) in patients with coronary heart disease (CHD) and stable effort angina.

Material and methods. The study included 68 patients with stable effort angina, without myocardial infarction in anamnesis, as well as 30 controls. Circadian HRV was assessed by Holter monitoring method, during isosorbide dinitrate and aspirin therapy, and 31 days after adding perindopril (4–8 mg/d).

Results. At baseline, temporal and spectral HRV parameters were decreased in CHD patients with stable angina, improving during perindopril therapy (4–8 mg/d). Positive dynamics was maximal for parasympathetic activity markers. Perindopril therapy also reduced ventricular extrasystole number in CHD patients.

Conclusion. Perindopril (4–8 mg/d) improved circadian BP dynamics in CHD patients with stable effort angina, especially in individuals with advanced functional classes. Perindopril also demonstrated antiarrhythmic effect.

Key words: Coronary heart disease, heart rate variability, Holter monitoring, perindopril.

В начале XXI века открываются новые горизонты применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Вслед за триумфальным шествием ИАПФ в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) появились новые перспективы в их применении при инфаркте миокарда (ИМ), атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты исследования HOPE (Heat Outcomes Prevention Evaluation study) [2] показали снижение на 25% сердечно-сосудистой смертности и развития первого ИМ у больных с признаками атеросклероза, принимавших рамиприл, без прямых показаний к назначению ИАПФ. В 2003г было завершено исследование EUROPE (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) с похожими задачами и целями. Подтвердились чрезвычайно важные выводы исследования HOPE. Сердечная смерть при длительном применении ИАПФ периндоприла в лечении стабильной ИБС снизилась на 20% [3].

Одним из методов, используемых в настоящее время при оценке состояния сердечно-сосудистой системы и динамического контроля в ходе лечения, является вариабельность сердечного ритма (ВСР). С появлением исследования ВСР были обнаружены достоверные взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая жизнеугрожающие аритмии и внезапную смерть (ВС) [1]. ИАПФ, как показано в большом количестве исследований, оказывают выраженное позитивное влияние на динамику ВСР у больных с ХСН, АГ и постинфарктным кардиосклерозом [4-6]. Однако в доступной литературе отсутствует информация о влиянии ИАПФ на изменение ВСР у больных ИБС со стенокардией без сопутствующей ХСН и рубцовых изменений миокарда. Обоснованием необходимости изучения этого влияния служит тот факт, что при ишемии миокарда функциональное состояние вегетативной регуляции кровообращения подвергается значительным изменениям, что связано с повышением активности симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также централизацией управления кровообращением при ослаблении парасимпатической защиты [7]. ИАПФ оказывают противоположное действие [8,9].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей ВСР у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения (ССН) на фоне терапии одним из современных представителей класса ИАПФ периндоприлом.

Материал и методы

В исследование были включены 68 пациентов: 45 мужчин (средний возраст $45 \pm 0,89$ года) и 23 женщины (средний возраст $56 \pm 1,34$ года), находящихся на лечении в ГУЗ «Кардиологический центр» г. Нальчика. У 22 пациентов была диагностирована ИБС: ССН II функционального класса (ФК), у 28 больных III ФК и у 18 IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Диагноз верифицировали велоэргометрическим исследованием, либо чреспищеводной электрокардиостимуляцией. Всем больным проводилось холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) с применением переносных мониторов КТ-4000 Санкт-Петербургской фирмы «Инкарт» с функцией определения ВСР. Больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Критериями исключения являлись перенесенный ИМ, ХСН, эндокринные, инфекционные, нервные и психические заболевания.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых с группой больных по возрасту и половому признаку.

Дизайн исследования включал применение периндоприла (Престариум®, Сервье, Франция) в дозе 4-8 мг/сут. на фоне ранее подобранной терапии нитратами и аспирином в дозе 100 мг/сут. До и на 31 день лечения периндоприлом пациентам проводили суточное ХМ ЭКГ (ХСМ ЭКГ) и, одновременно, 24-часовая запись параметров ВСР. В исследование включали записи, в которых число артефактов не превышало 20%. При СМ ЭКГ оценивались нарушения ритма и суммарная длительность ишемических эпизодов. Для анализа ВСР использовались такие показатели как:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех R-R интервалов;
- rMSSD (мс) – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними R-R интервалами;
- pNN 50% – % соотношение соседних пар R-R интервалов, различающихся более чем на 50 мс; и спектральные характеристики ВСР:
 - TP – total power – колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) в диапазоне 0,005-0,8 Гц – общая мощность спектра;
 - VLF – very low frequency – мощность в диапазоне очень низких частот 0,03-0,04 Гц;
 - LF – low frequency – мощность в диапазоне низких частот 0,04-0,15 Гц;
 - HF – high frequency – мощность в диапазоне высоких частот 0,15-0,4 Гц;
 - LFn – нормализованное значение мощности низких частот;
 - HFn – нормализованное значение мощности высоких частот;
 - LF/HF – соотношение мощностей низких и высоких частот

Таблица 1

**Динамика 24-часовых временных и спектральных показателей
ВСР у больных ССН при лечении периндоприлом**

	До лечения			Контрольная группа
	II ФК	III ФК	IV ФК	
SDNN, мс	45,48±0,93*	43,65±1,09*	25,04±0,12*^	87,16±2,95
rMSSD, мс	38,65±0,12*	25,59±2,12*	12,43±0,43*^	45,82±1,23
pNN50 %	15,68±0,45	13,45±1,98	6,78±0,28	32,10±2,12
TP, мс²	1992,79±34,45	1912,19±29,45	1769,36±12,23	3152±12,34
VLF, мс²	1465,25±23,23	1492,23±13,50	1431,30±15,45	1968,34±8,23
LF, мс²	342,30±12,78	299,34±12,15*	269,85±9,67*	768,38±1,21
HF²	116,91±0,12	123,34±0,23*	69,34±0,19*^	417,11±0,11
LF/HF	2,94±0,54	2,43±0,12*	3,91±0,24*^	1,89±0,11
Общее время ишемических эпизодов, мин	17,41±0,63	19,51±0,18	24,81±0,35	-
Количество ЖЭ в сутки	144,51±1,06	149,16±	486,91±0,39	12,01±0,81
В т.ч. высоких граций	1,63±00,09	5,72±0,13	92,8±1,47	-
На 31 день лечения периндоприлом				
SDNN, мс	55,67±1,24**	49,98±2,14**	39,87±1,94**	
rMSSD, мс	35,43±0,95	31,78±1,34**	18,78±1,24**	
pNN50,%	17,45±0,61	15,78±0,89	8,78±1,24	
TP, мс²	2652,49±29,41	2603,48±25,81	1977,79±34,91	
VLF, мс²	1967,43±43,95	1956,42±11,84	1575,29±23,15	
LF, мс²	503,76±16,32	493,63±2,71**	309,24±12,24**	
HF, мс²	178,56±21,61	157,56±15,81	90,23±2,41**	
LF/HF	2,85±0,09	3,13±0,14	3,43±0,73**	
Общее время ишемических эпизодов, мин	16,59±0,94	15,26±0,55	21,43±0,77	
Количество ЖЭ в сутки	92,36±2,85*	83,35±0,48*	212,34±55*	
В т.ч. высоких граций	-	2,23±0,06*	25,36±0,14*	

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ^ - $p < 0,05$ между данными при стабильной стенокардии напряжения II и IV ФК; ** - $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

В группах больных ССН отмечено достоверное снижение временных показателей ВСР SDNN и rMSSD по сравнению с контрольной группой. Снижение их связано с выраженностью клинических проявлений заболевания. Интегральный временной показатель SDNN в контрольной группе составил $87,16 \pm 2,95$ мс, при ССН он снижен до $45,48 \pm 0,93$ мс в группе II ФК и до $25,04 \pm 0,12$ мс в группе IV ФК. Почти вдвое по сравнению с контрольной группой снижены показатели, характеризующие активность парасимпатического звена ВНС (RMSSD и pNN 50%). Отмечается не только уменьшение всех спектральных показателей ВСР, но и смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической нервной системы (СНС). Значение коэффициента LF/HF в контрольной группе составило $1,89 \pm 0,11$, в группе больных ССН IV ФК $3,91 \pm 0,24$. Выявлены также достоверные различия показателей

SDNN, rMSSD и HF между группами со ССН II и IV ФК.

С тяжестью клинической симптоматики ИБС связаны не только показатели ВСР, но и такие параметры ХСМ ЭКГ, как общая продолжительность коронарных эпизодов и количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), в т.ч. высоких граций. Общая длительность ишемических эпизодов составляет от $17,41 \pm 0,63$ мин в группе больных ССН II ФК и $24,81 \pm 0,35$ — у больных IV ФК, а количество ЖЭ высоких граций в группе больных ССН II ФК составляют $5,72 \pm 0,34$, у больных IV ФК — $38,2 \pm 1,8$.

При повторном исследовании на 31 сутки лечения пациентов периндоприлом отмечено достоверное улучшение временных показателей ВСР SDNN и rMSSD. В среднем на 60% увеличилось значение SDNN у больных ИБС со ССН IV ФК; прирост этого показателя в данной группе максимален. Достоверно увеличились значения rMSSD, что свидетельствует об увеличении парасимпатической защиты сердца: на 24% у больных со ССН III ФК, на 50% — IV ФК. Отме-

чено также достоверное увеличение частотных показателей LF в группах пациентов со ССН III и IV ФК и HF у больных IV ФК с уменьшением симпато-вагального индекса у больных с наиболее тяжелым течением заболевания.

На фоне терапии периндоприлом отмечена тенденция к снижению общей временной площади коронарных эпизодов и достоверное снижение количества ЖЭ у пациентов всех групп. К примеру, в группе больных со ССН II ФК количество ЖЭ в сутки уменьшилось от $144,51 \pm 1,06$ до $92,36 \pm 2,85$ с исчезновением ЖЭ высоких градаций, а в группе со ССН IV ФК произошло достоверное снижение их количества от $486,91 \pm 0,39$ до $212,34 \pm 55$. При этом значительно снизилось число ЖЭ высоких градаций у этой группы пациентов — от $92,8 \pm 1,47$ до $25,36 \pm 0,14$.

Литература

1. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology (membership of the Task Force listed in the appendix). Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
2. The HOPE Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death. From cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
3. The EUROpean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease. Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (The EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
4. Malik M, Farrell J, Cannam AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989; 10: 1060-74.
5. Binkley PF, Haas EJ, Starling RC, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor with congestive heart failure. JACC 1993; 21: 655-61.
6. Derad I, Otterbein A, Molle M, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. J Hypertens 1996; 14(11): 1309-5.
7. Dreifus LS, Agearwal JB, Botvinick EH, et al. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. JACC 1993; 22: 948-50.
8. Задионченко В.С., Мартынова Л.Н., Тимофеева Р.Ю., Анисина Т.Т. Вариабельность сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Серд недостат 2001; 2(5): 45-9.
9. Карпов Ю.А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензин-превращающего фермента: целесообразность при стабильной ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 6: 86-91.

Выводы

У больных ИБС со ССН снижены временные и спектральные показатели ВСР со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания СНС. Степень изменения ВСР зависит от ФК заболевания.

Терапия периндоприлом в дозе 4-8 мг/сут. улучшает временные и спектральные 24-часовые показатели ВСР у больных ИБС со ССН. Причем динамика показателей (степень прироста) максимальна у пациентов с IV ФК ССН.

Наибольшим изменениям подвержены показатели, характеризующие активность парасимпатического звена ВНС с тенденцией к нормализации вегетативного баланса.

Выявлен антиаритмический эффект периндоприла у больных ИБС со ССН.

Поступила 15/07-2006
Принята к печати 07/12-2006