

Т.П.Гизатулина, Т.Н.Енина, А.А.Бельмесева, Э.Н.Дубровская,  
Е.А.Мартынова, В.Е.Харац, Г.Г.Шахов

## РОЛЬ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АНАПРИЛИНА В ПОДАВЛЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Тюменский кардиологический центр – филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

*Оценена взаимосвязь антиадренергического и антиаритмического эффектов анаприлина у больных с желудочковой экстрасистолией*

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, анаприлин, вариабельность ритма сердца

*The interrelation of antiadrenergic and antiarrhythmic effects of anaprilin in the patients with ventricular extrasystoles is assessed.*

**Key words:** ventricular extrasystoles, anaprilin, heart rate variability

Проблема происхождения частых преждевременных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) у лиц без явных признаков органического поражения миокарда и поиск оптимального подхода к их лечению продолжает интересовать многих исследователей. Важным аргументом в пользу возможного первичного стрессорного повреждения сердца является наличие у данной категории пациентов упорных аритмий в сочетании с признаками вегетативной дисфункции [1]. Имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что повреждение сердечной мышцы при стрессе обладает глубоким сходством с повреждениями, вызываемыми введением больших доз катехоламинов, и оба эти явления в значительной мере предупреждаются введением  $\beta$ -блокаторов [1, 2].

Хотя  $\beta$ -блокаторы рассматриваются как средство выбора для начальной терапии ЖЭК, до сих пор неясным остается вопрос о том, за счет какого механизма достигается положительное действие этих препаратов: за счет специфических электрофизиологических эффектов блокады  $\beta$ -адренорецепторов или за счет не прямых эффектов, опосредованных антиишемическим или иным действием [3, 6].

Исходя из предположения, что  $\beta$ -блокаторы должны оказать эффект у пациентов с адренергическими формами ЖЭК, мы поставили целью настоящей работы изучить связь между антиадренергическим и антиаритмическим эффектами у пациентов с частыми ЖЭК.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В исследование включено 30 мужчин в возрасте от 18 до 45 (средний возраст  $30,5 \pm 5,6$ ) лет с частыми (более 60 в час) преждевременными ЖЭК на фоне синусового ритма. В процессе общеклинического исследования у всех пациентов выло исключено органическое поражение миокарда.

Суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ) проводили с использованием двухканальных рекордеров ЭКГ и дешифратора СМЭКГ «Epicardia-3500» (Hellige, Германия). Вариабельность ритма сердца (ВРС) исследовалась оригинальным способом [Гизатулина Т.П., Ромалис Г.М., 1997] с применением спектрального анализа ритмограммы (т.е. последовательности мгновенных значений ЧСС), зарегистрированной в течение 3-х минут. Рассчитывались следующие показатели ВРС. Аб-

солютные: общая мощность спектра (ТР), средняя мощность спектра в диапазоне очень низких (от 0 до 0.04 Hz), низких (0.04–0,15 Hz) и высоких (0.15–0.4 Hz) частот: VLF, LF и HF, соответственно. Оценивали относительные спектральные показатели, представляющие собой процентный вклад каждой из составляющих спектра в общую мощность спектра (ТР=100%).

Исследование выполняли в условиях открытого протокола. После отмены любых антиаритмических препаратов проводили контрольное СМЭКГ и исследование ВРС. Ритмограмма регистрировалась в покое лежа на спине в состоянии бодрствования после 15-минутной адаптации с 9 до 11 час., а также при выполнении активной ортостатической пробы (АОП).

На 3–5-е сутки приема анаприлина в суточной дозе 80–120 мг повторяли СМЭКГ и исследование ВРС (в покое и в процессе АОП). Об антиаритмическом эффекте судили по степени снижения частоты ЖЭК. Препарат считали эффективным при снижении количества ЖЭК на 75% и более от исходного уровня.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica». В связи с тем, что группы не соответствовали нормальному распределению, для определения достоверности использовали критерии Вилкоксона и Манн-Уитни соответственно парному и непарному t-критерию. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , различия считались достоверными при  $P < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с применением непараметрического рангового критерия Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

На основе сравнения данных СМЭКГ на чистом фоне и после приема анаприлина, в соответствии с вышеперечисленными критериями антиаритмической эффективности, все пациенты были разделены на 2 группы: группа I (9 человек) – с положительным и группа II (21 человек) – с отрицательным антиаритмическим эффектом анаприлина. Таким образом, положительный антиаритмический эффект анаприлина отмечен у 30% пациентов.

Исходное количество ЖЭК за сутки у пациентов I и II групп достоверно не отличалось и составило  $6007,0 \pm 828,1$  и  $10788,0 \pm 6779,0$  соответственно ( $p < 0,01$ ).

При анализе ВРС на чистом фоне в покое различий между средней ЧСС, а также показателями ВРС как

абсолютными, так и относительными, не выявлено. При выполнении АОП изменения абсолютных показателей ВРС (рис. 1) в группах были сходными и выражались в увеличении низкочастотной составляющей LF и очень низкочастотной составляющей VLF. При этом составляющая LF в группе I достоверно превысила соответствующий показатель в группе II. При сравнении относительных показателей (рис. 2) на чистом фоне в процессе выполнения АОП отмечались различия между группами: в группе I наблюдалось увеличение вклада низкочастотной составляющей LF и снижение вклада высокочастотной составляющей HF при прежнем уровне VLF. В группе II наблюдалось достоверное увеличение вклада очень низкочастотной составляющей VLF при недостоверном уменьшении вклада LF и HF.

Анаприлин вызвал достоверное увеличение интервала RR с  $0,95 \pm 0,13$  с до  $1,03 \pm 0,12$  с в I и с  $1,01 \pm 0,09$  с до  $1,12 \pm 0,10$  с во II группе, и степень этого увеличения между группами не различалась. В покое (рис. 3) в группе I отмечено снижение всех абсолютных показателей ВРС по сравнению с чистым фоном. В процессе АОП у этих пациентов сохранялась прежняя динамика абсолютных спектральных показателей ВРС, хотя увеличение LF было менее выраженным, чем на чистом фоне. В группе II на фоне приема анаприлина в покое показатели ВРС достоверно не изменились, а при выполнении АОП достоверно увеличилась только очень низкочастотная составляющая VLF.

При анализе относительных спектральных показателей ВРС на фоне анаприлина (рис. 4) выявлено, что в покое соотношение отдельных составляющих спек-

тра в обеих группах практически не отличалось. В процессе АОП в обеих группах наблюдалась сходная динамика показателей в виде достоверного увеличения составляющей VLF и снижения вклада составляющей HF.

Корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил достоверную отрицательную связь в общей группе между уровнем низкочастотной составляющей LF на фоне анаприлина и его антиаритмическим эффектом, т.е. чем ниже уровень LF на фоне приема анаприлина, тем выраженный его антиаритмический эффект ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, группа с положительным эффектом анаприлина отличалась наличием сильной отрицательной достоверной связи между процентным вкладом составляющей LF во время АОП и количеством ЖЭК на фоне анаприлина ( $R = -0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы к применению  $\beta$ -блокаторов при лечении нарушений ритма сердца приковывается все большее внимание. В целом  $\beta$ -блокаторы рассматриваются как средство выбора для начальной терапии хронических форм желудочковых и наджелудочковых аритмий [6]. В то время как у больных с перенесенным инфарктом миокарда и желудочковыми аритмиями назначению  $\beta$ -блокаторов отдается предпочтение вследствие их способности снижать риск внезапной смерти [4], то при так называемых доброкачественных желудочковых аритмиях смысл применения  $\beta$ -блокаторов сводится к непосредственному достижению антиаритмического эффекта. При этом рекомендации их использования в качестве препа-

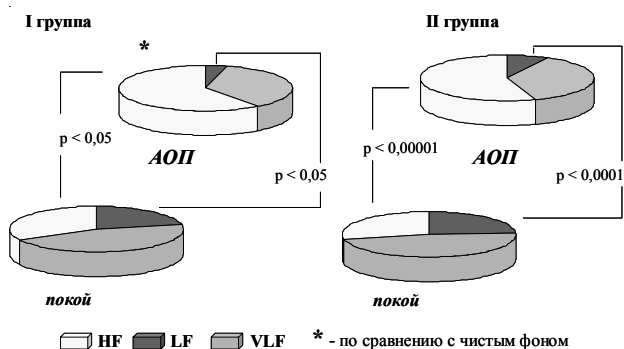


Рис. 1. Относительные спектральные показатели ВРС в покое и АОП (в % от общей мощности спектра) на фоне анаприлина.

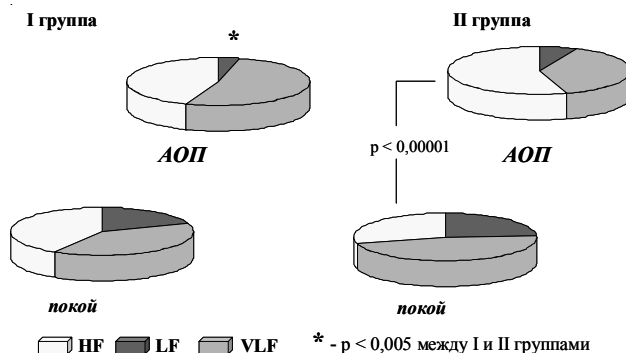


Рис. 2. Относительные спектральные показатели ВРС в покое и АОП (в % от общей мощности спектра) на чистом фоне.

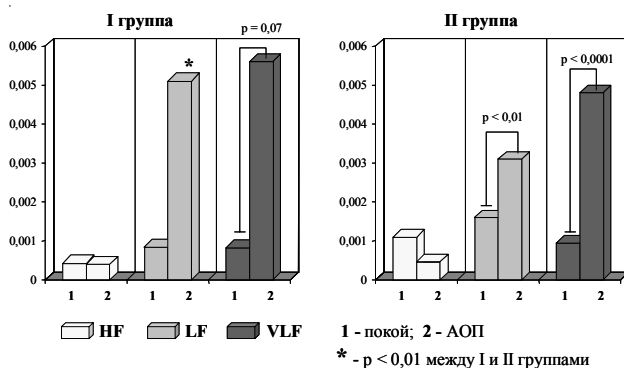


Рис. 3. Анализ абсолютных показателей ВРС в покое и при выполнении АОП на чистом фоне.

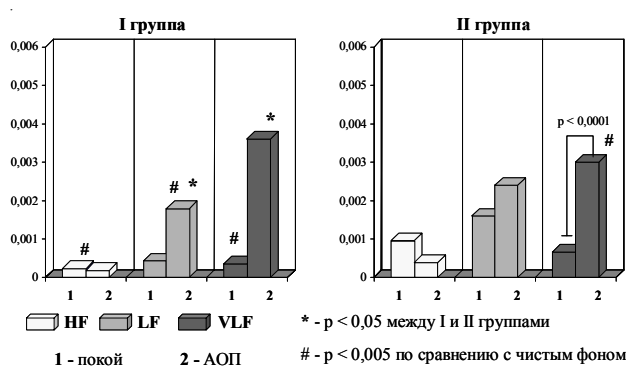


Рис. 4. Анализ абсолютных показателей ВРС в покое и при выполнении АОП на фоне анаприлина.

ратов первого выбора основываются на благоприятном соотношении риска и пользы лечения [6].

В целом эффективность  $\beta$ -блокаторов в лечении желудочковой экстрасистолии оценивается как умеренная [3, 7]. Нам представляется, что это связано с отсутствием критериев отбора пациентов при назначении  $\beta$ -блокаторов. Соколов С.Ф. с соавт. в попытке идентификации так называемых «адренергических форм желудочковой эктопической активности» обратились к феномену зависимости частоты экстрасистолии от частоты ритма сердца, что позволило им выявить группу пациентов, у которых желудочковая экстрасистолия была особо чувствительна к действию  $\beta$ -блокаторов [3].

Нам показалось интересным выявить предикторы положительного антиаритмического эффекта  $\beta$ -блокаторов среди показателей, характеризующих вегетативную регуляцию ритма, используя для этого анализ вариабельности ритма сердца как наиболее информативный неинвазивный метод изучения вегетативного контроля [5]. Известно, что низкочастотный компонент спектра колебаний ритма сердца является количественным маркером в основном симпатической модуляции [5], поэтому, по нашему мнению, влияние  $\beta$ -блокаторов должно было коснуться именно этого компонента спектра.

Результаты исследования показали, что у пациентов I группы имелись особенности вегетативной регуляции в виде большего «всплеска» уровня LF при выполнении АОП, что может свидетельствовать об избы-

точной симпатической активации у этих больных, вызванной ортостимулом. Тот факт, что именно антиадренергический механизм является определяющим в антиаритмической эффективности анаприлина у данной категории больных, подтверждается наличием достоверной связи между положительным антиаритмическим эффектом анаприлина и подавлением адренергических нейро-рефлекторных влияний.

Наше исследование показало, что анализ ВРС может использоваться для прогнозирования антиаритмической эффективности  $\beta$ -блокаторов у пациентов с частыми идиопатическими желудочковыми эктопическими комплексами. При этом предиктором потенциально положительного антиаритмического эффекта  $\beta$ -блокаторов является увеличение в процессе АОП процентного вклада низкочастотной составляющей LF в общую мощность спектра. Чувствительность данного критерия составила 82%, специфичность – 81%.

Таким образом, у больных с идиопатическими ЖЭК положительный антиаритмический эффект анаприлина ассоциируется с подавлением адренергических нейро-рефлекторных влияний (вероятно, избыточных) и перераспределением в пользу гуморального звена.

Можно предположить, что отсутствие антиаритмического эффекта анаприлина у пациентов II группы обусловлено либо истощением симпатических нейро-рефлекторных влияний, либо отсутствием роли симпатико-адреналовой активации в аритмогенезе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М.: Медицина, 1984. – 272 с.
2. Меерсон Ф.З., Халфен Э.Ш., Лямина Н.П. Влияние стрессорной и физической нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных нейро-циркуляторной дистонией // Кардиология. – 1990. – № 5. – С. 56–59.
3. Соколов С.Ф., Алекперов И.И., Попов А.Ю., Беленков Ю.Н. Антиаритмическая эффективность  $\beta$ -блокаторов у больных с разными вариантами частотной за-
4. висимости желудочковой эктопической активности // Кардиология. – № 2. – С. 70–74.
4. Coumel B., Leclercq J.F., Escoubet B. «Beta-blockers: Use for Arrhythmias», *Europ. Heart J.*, 1987; 8: 41A–52A.
5. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
6. Reiffel J.A. et al. «A Consensus Report on Antiarrhythmic Drug Use», *Clin. Cardiol.*, 1994; 17: 103–116.
7. Salerno D.M., et al. «A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations: A meta-analysis», *Am. Heart J.*, 1990; 120: 340–353.

#### РОЛЬ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АНАПРИЛИНА В ПОДАВЛЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

*Т.П.Гизатулина, Т.Н.Енина, А.А.Бельмесева, Э.Н.Дубровская, Е.А.Мартынова, В.Е.Харац, Г.Г.Шахов*

Изучена связь между антиадренергическим и антиаритмическим эффектами анаприлина у 30 мужчин с частыми желудочковыми эктопическими комплексами (ЖЭК) с помощью методов суточного ЭКГ-мониторирования и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). Исследование выявило, что положительный антиаритмический эффект анаприлина ассоциируется с особенностями вегетативной регуляции в виде избыточной симпатической активации в процессе активной ортостатической пробы (АОП). Показано, что увеличение в процессе АОП процентного вклада компонента LF в общую мощность спектра может служить предиктором положительного антиаритмического эффекта  $\beta$ -блокаторов у пациентов с частыми ЖЭК.

#### ROLE OF ANTIADRENERGIC EFFECT OF ANAPRILIN IN THE SUPPRESSION OF IDIOPATHIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

*T.P.Gizatulina, T.N.Enina, A.A.Bel'meseva, E.N.Dubrovskaya, E.A.Martynova, V.E.Kharats, G.G.Shakhov*

The relationship between antiadrenergic and antiarrhythmic effects of anaprilin was studied in 30 males with frequent ventricular ectopic beats (VEB) using Holter ECG-monitoring and heart rate variability. The study revealed that patients with positive antiarrhythmic effect of anaprilin have special features of autonomous nervous system as excessive sympathetic activation during active orthostatic test (AOT). It was shown that the increase contribution of LF component to the total power during can be a predictor of potential positive antiarrhythmic effect of  $\beta$ -blockers in patients with frequent VEB.