

О.А.Голощапов, Т.В.Мартыненко, С.С.Рудь, Л.Г.Гонохова, Д.М.Невзоров,
И.П.Герасимова, Е.Н.Тарадуда

РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ НИФЕДИПИНА И БЭТА-БЛОКАТОРА ПРОПРАНОЛОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Кардиологическая диагностическая лаборатория клинической больницы № 11, кафедра терапии
Дальневосточного государственного медицинского университета г. Хабаровск, Россия.*

Показано, что антагонисты кальция короткого и умеренно пролонгированного действия одинаково отрицательно влияют на вариабельность ритма сердца (ВРС), пропранолол, напротив, чаще вызывает позитивное действие на ВРС. Сочетанное применение этих препаратов наряду со снижением АД способствует улучшению качества жизни больных АГ.

Ключевые слова: нифедипин, пропранолол, вариабельность ритма сердца, артериальная гипертензия.

The negative effect of prolonged and short-acted calcium antagonists on the cardiac rhythm variability is well-known. On the contrary, propranolol shows a positive effect on the CRV. Combination of these drugs gives an opportunity to decrease blood pressure and improve patient's life quality.

Key words: nifedipine, propranolol, cardiac rhythm variability, arterial hypertension.

Несмотря на длительную дискуссию полезно или вредно применять антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин), количество публикаций на эту тему не уменьшается. Достоинства данных АК неоспоримы: выраженный гипотензивный эффект, особенно у больных так называемой кальций-зависимой артериальной гипертензией (АГ) [4, 5], низкая стоимость препаратов, разные их формы по длительности действия. Отрицательной стороной нифедипинов является резкое снижение АД, вследствие чего происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, которые, по мнению известного кардиолога Мильтона Паркера, являются ключевыми звеньями патогенеза, определяющего прогрессирование ИБС.

Судя по литературным данным [3], влияние нифедипина и пропранолола на сердце разнонаправленно. Так, риск развития инфаркта миокарда (ИМ), среди пациентов, использовавших АК, был на 57% выше, чем леченных пропранололом, причем, с повышением дозы β-блокатора риск развития ИМ уменьшался, а с увеличением АК – увеличивался [8]. Назначая антигипертензивную терапию следует ориентироваться не только на снижение АД, но и на конечную цель – продление жизни, повышение качества жизни, а последнее далеко не всегда определяется гипотензивным эффектом. Существенным показателем качества жизни является вариабельность ритма сердца (ВРС), т.е. выраженность колебаний R-R на ЭКГ по отношению к ее среднему уровню. Клинические наблюдения показали – если у перенесших ИМ сохраняется синусовая аритмия, то летальность у них гораздо ниже, чем у утративших ее (4,1% против 15,5%) [9]. Поскольку состояние ВРС определяет прогноз жизни больного, мы решили изучить влияние нифедипина короткого (коринфар, кордафлекс) и пролонгированного действия

(коринфар-ретард, кордафлекс-ретард), а также сочетание нифедипина с пропранололом на ВРС у больных АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 105 больных АГ II ст. по классификации ВОЗ (27 мужчин, 78 женщин) в возрасте от 22 до 75 лет (в среднем 56,5 года) и длительностью заболевания от 2 до 26 лет. Фармакологическая проба на нифедипин короткого действия (10 мг на прием) проведена у 57 больных (17 мужчин, 40 женщин) в возрасте 55,0±1,37 лет; пролонгированный АК изучен в дозе по 20 мг у 48 больных (10 мужчин, 38 женщин) в возрасте 58,1±1,49 лет. У 32 больных с негативным влиянием АК на ВРС сочетали нифедипин с пропранололом (обзиданом) в дозе от 20 до 40 мг на прием (с учетом массы больного). До приема препаратов проводилась ритмография, на высоте действия лекарств повторяли исследование ВРС.

Анализ ритма сердца проведен по методике Р.М.Баевского [1]. На скорости 25 мм/с, записывали 100 синусовых интервалов R-R, которые заносили в матрицу из 100 клеток. По полученным ритмограммам проводили расчет показателей: моды (Мо) – величины, наиболее часто встречающихся интервалов R-R в мм; амплитуды моды (АМо) в % – количество наиболее часто выявленных интервалов R-R; вариационного размаха (ΔX) – разность между наибольшим и наименьшим интервалами R-R в с. Состояние вегетативной нервной системы пациента оценивали индексом напряжения (ИН) по формуле:

$$\text{ИН} = \text{АМо} / 2 \times \text{Мо} \times \Delta X \quad (\text{усл. ед.})$$

У здоровых людей ИН равен 50–200 ед, что оценивается как эйтония, т.е. равное представительство симпатической и парасимпатической нервной систем. Превышение ИН 200 ед расценивается как симпатикотония и гиперсимпатикотония. Если ИН ниже 50 ед, говорят о ваготонии. Наряду с перечисленными

показателями вычисляли стандартное (СО) и среднеквадратическое отклонения (СКО) интервалов R-R в мс. Подробно методика расчета ВРС представлена в статье [2]. Наши данные в контрольной группе (34 человека в возрасте от 17 до 67 лет, в среднем $43,1 \pm 2,21$ года) близки к результатам Р.М.Баевского: ИН – $97,3 \pm 8,16$ ед, Мо – $0,87 \pm 0,023$ с, АМо – $31,1 \pm 1,32\%$, СКО – $39,9 \pm 1,72$ мс, ΔX – $0,203 \pm 0,0083$ с.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку нифедипин у больных АГ действует не однонаправленно, мы вынуждены были поделить больных на 2 группы, а в каждой группе на две подгруппы по влиянию на ВРС – отрицательное или положительное. 1-ю группу составили больные, принявшие АК короткого действия, у 34-х из них нифедипин оказал негативное влияние на ВРС, у 23-х – положительное. Ретардная форма нифедипина проверена у 48 больных (2-я группа). Отрицательное действие на ВРС в этой группе выявлено у 34-х больных, положительное – у 14. Таблицы 1 и 2 характеризуют изменения ВРС на 2 вида нифедипина. В целом негативное влияние нифедипина короткого действия проявилось у 59,6% больных, положительное – у 40,4%. На фоне пролонгированной формы АК аналогичные показатели составили 70,8% и 29,2%. Таким образом, утверждать, что ретардная форма нифедипина (умеренно пролонгированная) обладает меньшим отрицательным действием на ВРС неверно. Таблица 1 иллюстрирует изменения ВРС на пробу короткого действия нифедипина: более чем у половины больных АК увеличил ИН в 2,1 раза по сравнению с исходным, АМо также возросла на 25,5%, ΔX и СКО уменьшились на 31,3% и 28,7% соответственно. Тем не менее, у 40,4% больных на данную форму нифедипина, напротив, наступила нормализация показателей ВРС: ИН в этой подгруппе снизился на 42,5%, АМо на 22,2%, ΔX и СКО увеличились на 27,2% и 35,3% соответственно. Независимо от влияния на ВРС, нифедипин оказал выраженное гипотензивное действие, уменьшая АД на 16% и 11%.

Ретардная форма нифедипина (см. табл. 2) оказала большее отрицательное влияние на ВРС, нежели короткодействующая форма АК – у почти 71% больных, увеличивая ИН в 2,3 раза в сравнении с исходным, АМо на 27,7%, уменьшая ΔX и СКО на 35%. У 29,2% на данную форму нифедипина реакция ВРС была противоположной: ИН снизился на 36,2%, АМо на 20,2% (правда, статистически недостовер-

но), а ΔX и СКО увеличивались на 54% и 44,4% соответственно. Характерной особенностью ретардной формы нифедипина явилось более выраженное снижение АД в сравнении с АК короткого действия, что обусловило выраженное негативное изменение показателей ВРС. Скорее всего, это связано с большей дозой нифедипина (20 мг вместо 10 мг).

Таким образом, у большинства больных АГ нифедипин вызывает симпатикотонию, которая клинически может проявляться побочными эффектами в виде кардиалгии, головной боли, головокружения, гиперемией кожных покровов и пр. Приводим следующее наблюдение, где жалобы больного подтверждаются изменениями ВРС по типу симпатикотонии. Больная Ф-ко, 44 года. 7 лет страдает АГ II ст. На момент обследования АД 200/110 мм рт. ст., ЧСС 81 в мин, ИН 241 ед (умеренная симпатикотония), СКО 31,2 мс. На фоне действия коринфара больную стали беспокоить сердцебиение, тупая боль в прекардиальной области, головная боль, прилив жара к лицу. АД в это время 150/75 мм рт. ст., ЧСС 92 в мин, ИН 673 ед (гиперсимпатикотония), СКО 19 мс. Тем не менее, не всегда негативное действие нифедипина проявляется отрицательными побочными эффектами. Так, больная Ш-ва, 40 лет, 12 лет страдает АГ умеренной формы, скорее всего кальций зависимой, поскольку у матери также была АГ, осложненная инсультом в возрасте 45 лет. Исходно АД 180/120 мм рт. ст., ИН 318 ед, СКО 26,1 мс, ЧСС 78 в мин. Под влиянием кордафлекса-ретарда АД стало 140/80 мм

Таблица 1.

Влияние короткого действия нифедипина на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией

Показатель ВРС, АД	Результаты измерения				
	До пробы	После пробы	Изменение %	Достоверность	
				t	P
Группа больных с отрицательным влиянием препарата на вариабельность ритма сердца (n=34)					
ИН, усл. ед.	237±29,2	503±67,9	+212	3,6	<0,001
Мо, с	0,87±0,024	0,86±0,027	-1,2	0,28	>0,84
АМо, %	48,5±2,73	60,9±3,39	+25,5	2,8	>0,014
ΔX , с	0,16±0,015	0,11±0,0139	-31,3	2,5	<0,02
СКО, мс	37,0±3,21	26,4±2,29	-28,7	2,7	<0,014
Адс, мм рт. Ст.	171±3,82	143±3,98	-16,4	5,1	<0,001
АДд, мм рт. Ст.	105±2,17	88±2,07	-16,2	5,6	<0,001
Группа больных с положительным действием нифедипина на ВРС (n=23)					
ИН, усл. ед.	348±42,0	200±25,3	-42,5	3,0	<0,007
Мо, с	0,88±0,029	0,92±0,032	+4,5	0,9	>0,38
АМо, %	58,6±2,61	45,6±2,95	-22,2	3,3	<0,004
ΔX , с	0,11±0,007	0,14±0,0102	+27,2	2,5	<0,02
СКО, мс	25,5±1,08	34,5±2,57	+35,3	3,2	<0,005
Адс, мм рт. Ст.	177±4,15	146±4,96	-11,5	4,8	<0,001
АДд, мм рт. Ст.	100±2,17	89±2,79	-11,0	3,1	<0,006

Таблица 2.

Влияние ретардной формы нифедипина на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией

Показатель ВРС, АД	Результаты измерения				
	До пробы	После пробы	Изменение %	Достоверность	
Группа больных с отрицательным влиянием препарата на вариабельность ритма сердца (n=34)					
ИН, усл. ед.	219±26,3	514±62,1	+234	4,4	<0,001
Мо, с	0,88±0,0188	0,82±0,0266	-6,8	1,8	>0,09
Амо, %	49,0±2,76	62,6±2,76	+27,7	3,4	<0,001
ΔХ, с	0,17±0,0117	0,11±0,0102	-35,3	4,0	<0,001
СКО, мс	39,6±3,47	25,7±1,79	-35,2	3,5	<0,001
Адс, мм рт. Ст.	178±3,57	142±2,64	-20,2	8,1	<0,001
АДд, мм рт. Ст.	103±2,80	82±2,13	-20,4	6,3	<0,001
Группа больных с положительным действием нифедипина на ВРС (n=14)					
ИН, усл. ед.	417±105,5	266±81,4	-36,2	1,1	>0,29
Мо, с	0,90±0,0544	0,87±0,0567	-3,3	0,4	>0,77
Амо, %	58,0±4,11	46,3±5,08	-20,2	1,8	>0,09
ΔХ, с	0,11±0,0116	0,17±0,0233	+54,0	2,4	<0,03
СКО, мс	26,8±2,5	38,7±4,95	+44,4	2,2	<0,05
Адс, мм рт. Ст.	178±5,56	144±5,42	-19,1	4,4	<0,001
АДд, мм рт. Ст.	108±4,33	91±3,89	-15,9	2,9	<0,009

рт. ст., ИН 1679 ед, СКО 14,5 мс, ЧСС 92 в мин. Как видно, и ретардная форма нифедипина, значительно снижая АД, приводит к стимуляции симпатической НС в ущерб парасимпатической. Побочных проявлений на нифедипин у больной в это время не было. Побочные эффекты на нифедипин короткого действия выявлены нами у 40,8% больных, на ретардную форму – у 43,4%. Учитывая разнонаправленное действие нифедипина и пропранолола на вариабельность ритма сердца, нами проведено исследование сочетанного влияния этих препаратов у 32-х больных. Этим больным сначала давали нифедипин, а убедившись в его негативном действии, на высоте эффекта АК назначали β-блокатор. Результаты исследования представлены в таблице 3. Как следует из данной таблицы, пропранолол существенно нивелирует негативное влияние нифедипина как короткого, так и особенно пролонгированного действия, уменьшая соответственно ИН в 1,7 раза и в 2,1 раза, урежая ЧСС, а также достоверно изменяя такие показатели ВРС как Мо, Амо, ΔХ, СКО.

Снижение АД нифедипином приводит к активации нейрогормонов, что выражается симпатикотонией, подтвержденной ВРС. По выражению В.Ю.Мареева [6], – «Если бы можно было заблокировать активацию гормонов, то тогда, наверное, положительные свойства дигидропиридинов проявились бы в полной мере». По нашим данным, функцию блокатора в определенной мере неплохо выполняет у большинства больных с симпатикотонией на нифедипин пропранолол. Иллюстрацией этого является следующее наблюдение. Больная Т-ва, 67 лет (сколько лет страдает АГ, не знает). При обследовании АД 180/90 мм рт.ст. (систолическая артериальная гипертензия). ВРС: ИН 152 ед, СКО 36,5 мс, ЧСС 78 в мин. После приема 20 мг кордафлекса-ретарда АД стало 150/65 мм рт.ст., ИН 1562 ед, СКО 17,3 мс, ЧСС 98 в мин, т.е. наступила гиперсимпатикотония. Дан обзидан 30 мг на прием. Через 40 мин АД стало 135/60 мм рт.ст., ИН 52 ед, СКО 62 мс, ЧСС 63 в мин. Таким образом, симпатикотония на АК сменилась под действием β-блокатора эйтонией и нормализацией АД. Отсюда весьма справедливо было решение ученого совета НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова а КНЦ РАМН [7]: «Там, где нет специальных противопоказаний, следует рассматривать

Таблица 3.

Влияние нифедипина и его сочетания с пропранололом на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией

Показатель ВРС, АД	Результаты измерения				
	До пробы	После пробы	Изменение %	Достоверность	
Группа больных с отрицательным влиянием короткодействующего нифедипина на вариабельность ритма сердца (n=14)					
ИН, усл. ед.	548±59,2	318±46,2	-42,0	3,1	<0,007
Мо, с	0,77±0,0210	0,89±0,0205	+15,6	4,2	<0,001
Амо, %	64,6±3,79	52,3±1,04	-19,7	3,1	<0,006
ΔХ, с	0,086±0,0074	0,111±0,0104	+29,0	2,1	<0,05
СКО, мс	20,9±1,57	26,9±1,53	+28,7	2,8	<0,01
Группа больных с отрицательным действием нифедипина-ретарда на ВРС (n=18)					
ИН, усл. ед.	667±92,4	319±53,1	-47,8	3,3	<0,001
Мо, с	0,75±0,0226	0,96±0,0195	+19,8	5,2	<0,001
Амо, %	69,3±2,85	57,7±4,14	-16,7	2,8	<0,009
ΔХ, с	0,082±0,0051	0,124±0,0103	+51,2	3,8	<0,001
СКО, мс	20,6±0,96	27,3±2,22	+32,9	2,8	<0,009

возможность применения нифедипина в комбинации с β -блокатором».

ВЫВОДЫ

1. Пропранолол и нифедипин оказывают разнонаправленное влияние на ВРС у больных АГ: пропранолол в большинстве случаев способствует снижению симпатических влияний и увеличению вариационного размаха, в то время как нифедипин, напротив, способствует симпатикотонии.

2. Сочетая нифедипин с пропранололом, можно избежать неблагоприятных влияний нифедипина и тем самым улучшить качество жизни больного АГ, достигая хорошего гипотензивного эффекта.

3. Сочетая нифедипин с пропранололом, можно избежать неблагоприятных влияний нифедипина и тем самым улучшить качество жизни больного АГ, достигая хорошего гипотензивного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма на стресс. М., 1984.
2. Голощапов О.А., Ершова Л.С., Шагненко А.Б. Вариабельность ритма сердца: описание метода и применение в клинической практике // Дальневосточный медицинский журнал. – 1998. – № 2. – С. 86–66.
3. Закиров У.Б., Яфасов К.М., Каимов А.А. Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 50–54.
4. Кушаковский М.С. Клинико-патогенетические формы гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии) и их дифференцированное лечение // Клиническая медицина. – 1995. – № 1. – С. 5–8.

5. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. – М., 1987.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место антагонистов кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 1999. – № 7. – С. 84–96.
7. Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии. Решение ученого совета НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова КНЦ РАМН // Кардиология. – 1996. – № 4. – С. 78.
8. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995, № 247, 620–625.
9. Wolf M.M., Varigos J.F., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / Med J Aust – 1978 – Vol. 2 – p. 52–53.

РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ НИФЕДИПИНА И БЭТА-БЛОКАТОРА ПРОПРАНОЛОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

О.А.Голощапов, Т.В.Мартыненко, С.С.Рудь, Л.Г.Гонихова, Д.М.Невзоров, И.П.Герасимова, Е.Н.Тарадуда.

Исследовано 105 больных с артериальной гипертензией II стадии по классификации ВОЗ с целью оценки влияния нифедипина (в том числе его ретардированных форм) и пропранолола, а также их сочетания на показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС). Анализ ВРС проводился по методике Р.М.Баевского, определялись мода, амплитуда моды, вариационный размах, индекс напряжения. Показано что нифедипин способствует повышению симпатического тонуса, тогда как пропранолол приводит к увеличению вариабельности ритма. Сочетание нифедипина с пропранололом позволяет добиться хорошего гипотензивного эффекта, избегая неблагоприятного влияния нифедипина на показатели ВРС.

DIFFERENT EFFECTS OF AN CALCIUM ANTAGONIST (NIFEDIPINE) AND A BETA-BLOCKER (PROPRANOLOL) ON THE HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE

O.A.Goloshchapor, T.V.Martynenko, S.S.Rud', L.G.Gonokhova, D.M.Nevzorov, I.P.Gerasimova, E.P.Taraduda

One hundred five patients with the second-stage arterial hypertension (according the WHO classification) were examined to evaluate the effects of nifedipine (including their slow-release forms) and propranolol as well as their combination on the heart rate variability (HRV). The HRV was analyzed according the Baevskii's method; the mode, amplitude of mode, variational amplitude, and tension index were determined. Nifedipine has been shown to make for the activation of the sympathetic tone, whereas propranolol leads to an increased heart rate variability. The combination of nifedipine and propranolol allows one to obtain a good hypotensive effect avoiding an unfavorable effect of nifedipine on the HRV parameters.