

# Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы

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

<sup>1</sup> ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России, Саратов, Россия

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия

<sup>3</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратов, Россия

Киселев А.Р. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ, Центр продвижения новых кардиологических информационных технологий; Гриднев В.И. — доктор медицинских наук, руководитель Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ; Караваев А.С. — кандидат физико-математических наук, доцент ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии; Посненкова О.М. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ, Центр продвижения новых кардиологических информационных технологий; Пономаренко В.И. — доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН; Прохоров М.Д. — доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН; Безручко Б.П. — доктор физико-математических наук, профессор ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии.

**Контактная информация:** ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ, ул. Чернышевского, д. 141, Саратов, Россия, 410028. Тел.: 8 (452) 20–62–69. E-mail: antonkis@rambler.ru (Киселев Антон Робертович).

## Резюме

**Цель исследования** — разработка дифференцированного подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы на основе оценки спектральных показателей variability ритма сердца (ВСР) и синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови. **Материалы и методы.** В исследование включено 105 больных АГ 1–2 степени в возрасте  $47 \pm 8$  лет. Регистрация 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании на фоне последовательного лечения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (фозиноприл или эналаприл) и  $\beta$ -адреноблокатором (атенолол или метопролол). Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации ( $S$ ). Дополнительно изучали оценки спектра ВСР в HF и LF диапазонах. **Результаты.** Выявлено, что применение иАПФ показано у больных АГ с выраженной системной вегетативной дисфункцией ( $S_{стоя} < 25\%$ ), при условии сохранной 0,1 Гц-регуляции сердца ( $LF_{лежа} > 250 \text{ мс}^2$ ). В случае выраженного нарушения 0,1 Гц-регуляции сердца ( $LF_{стоя} < 350 \text{ мс}^2$ ) и системы кровообращения в целом ( $S_{стоя} < 30\%$ ) рекомендуется назначение  $\beta$ -адреноблокаторов. Назначение иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов не показано пациентам с удовлетворительным качеством 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы ( $S_{стоя} > 25\%$  и  $LF > 250 \text{ мс}^2$ ). **Заключение.** Назначение иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов у больных АГ необходимо производить с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции системы кровообращения. Чувствительность и специфичность предлагаемого подхода к назначению гипотензивных препаратов составила 65 и 73 % соответственно.

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, синхронизация, 0,1 Гц-ритм, variability ритма сердца, микроциркуляция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы.

## Individual approach to antihypertensive drug selection in hypertensive patients based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction

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

<sup>1</sup>Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Russia

<sup>2</sup>Saratov State University, Faculty of Nano- and Biotechnologies, Saratov, Russia

<sup>3</sup>Saratov branch of the Institute of Radio Engineering and Electronic of Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia

**Corresponding author:** Saratov Research Institute of Cardiology, 141 Chernyshevsky st., Saratov, Russia, 410028. Phone: 8 (452) 20-62-69. E-mail: antonkis@rambler.ru (Anton R. Kiselev, MD, PhD, Senior Researcher at Saratov Research Institute of Cardiology).

### Abstract

**Objective.** Development of differentiated method for selection of antihypertensive drugs in hypertensive patients based on assessment of individual features of autonomic cardiovascular dysfunction evaluated by spectral parameters of heart rate variability (HRV) and synchronization of 0,1 Hz oscillation in heart rate and microcirculation. **Design and methods.** 105 patients with arterial hypertension stage 1–2 aged  $47 \pm 8$  years were examined. 0,1 Hz oscillations in heart rate and microcirculation were registered during passive tilt test under spontaneous breathing. The signals were recorded before and after three-week treatment by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (fosinopril or enalapril) and  $\beta$ -blockers (atenolol or metoprolol). Phase differences between 0,1 Hz oscillations were used to measure the synchronization index  $S$ . Power of low- (LF) and high-frequency (HF) bands of HRV spectrum was also assessed. **Results.** ACE inhibitors are preferred for treatment of hypertensive patients with initially severe systemic autonomic dysfunction (index  $S$  is  $< 25\%$  in vertical body position) and sufficiently intact autonomic heart regulation (power of LF band of HRV spectrum is  $> 250 \text{ ms}^2$  in supine position).  $\beta$ -blockers are recommended for patients with initially severe systemic autonomic dysfunction and dysfunction of autonomic heart regulation (index  $S$  is  $< 30\%$  and power of LF band of HRV spectrum  $< 350 \text{ ms}^2$  in vertical body position). If severe autonomic dysfunction (index  $S$  is  $> 25\%$  and power of LF band of HRV spectrum is  $> 250 \text{ ms}^2$ ) is not present the treatment by ACE inhibitors and  $\beta$ -blockers is not recommended. **Conclusions.** The type of antihypertensive drugs (ACE inhibitors or  $\beta$ -blockers) should be selected based on individual features of autonomic cardiovascular dysfunction. Sensitivity and specificity of this method was 65 and 73 %, respectively.

**Key words:** autonomic control, synchronization, 0,1 Hz oscillation, heart rate variability, microcirculation, angiotensin converting enzyme inhibitors,  $\beta$ -blockers.

*Статья поступила в редакцию: 17.05.11. и принята к печати: 12.06.11.*

### Введение

Известно, что 0,1 Гц-колебания в сердечно-сосудистой системе характеризуют свойства центрального звена ее вегетативной регуляции [1]. При этом вегетативный контроль функции сердечно-сосудистой системы можно рассматривать как систему со сложной нейронной сетью, где спонтанные колебания в выходном сигнале обусловлены динамикой внутри самой системы и входными возмущениями [2, 3].

Выявленная в нашей предшествующей работе [4] относительная автономность механизмов вегетативной регуляции, обуславливающих появление в вариативности сердечного ритма (ВСР) и вариативности кровенаполнения микроциркуляторного русла (МЦР) 0,1 Гц-колебаний, вполне согласуется с результатами исследований, поддерживающих компромиссный вариант между пейсмекерной и барорефлекторной теориями происхождения указанных колебаний [5–7]. Данное наблюдение имеет важное методологическое значение, так как изучение синхронизации колебаний нецелесообразно в случаях, когда их появление обусловлено пассивным проведением одного и того же процесса в различные биологические сигналы [8]. Центрогенное вегетативное

происхождение 0,1 Гц-колебаний в микроциркуляции крови обосновано в ряде исследований [4, 9, 10].

Ожидается, что система регуляции кровообращения обладает механизмами координации функциональной активности своих компонентов, одним из которых является их синхронизация, проявляющаяся на уровне взаимодействия основных колебательных процессов в системе управления [11], например, 0,1 Гц-колебаний. Активный частотно-фазовый захват колебаний вблизи 0,1 Гц в ВСР и вариативности кровенаполнения МЦР внешним сигналом [4] подтверждает применимость изучения синхронизованности 0,1 Гц-колебаний для оценки вегетативной регуляции системы кровообращения [8]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии. С физиологической точки зрения синхронизацию между 0,1 Гц-ритмами можно рассматривать как результат адекватного функционального взаимодействия отделов сердечно-сосудистой системы при адаптации к изменяющимся условиям функционирования.

Вегетативная дисфункция — важный фактор в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), что под-

тверждается прогностической значимостью ее для оценки риска ее развития, а также других сердечно-сосудистых событий [12–14]. При этом известно, что такие группы гипотензивных препаратов как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы способны оказывать влияние на функциональное состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [15, 16]. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов могут обуславливать различия в их влиянии на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы, так как точки приложения действия данных препаратов находятся в разных отделах сердечно-сосудистой системы: кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы действуют преимущественно на уровне сердца, иАПФ — на уровне сосудистого русла.

### Цель исследования

Целью данной работы являлась разработка дифференцированного подхода к назначению схемы гипотензивной терапии у больных АГ с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы, оцениваемой на основе синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения МЦР, а также общепринятых спектральных показателей ВСР.

### Материалы и методы

Данная работа представляет собой обобщение результатов двух исследований, проведенных нами ранее [17, 18]. Оба представленных исследования имели сходный дизайн и отличались друг от друга только анализируемыми гипотензивными препаратами (в первом исследовании использовались фозиноприл 20 мг/сут и ателолол 100 мг/сут на фоне приема гидрохлортиазида 12,5 мг/сут, во втором — эналаприл 20 мг/сут и метопролол 100 мг/сут). Далее будет приведена характеристика дизайна сводного анализа.

В данный анализ были включены результаты исследования 105 пациентов (63 % женщин) в возрасте  $47 \pm 8$  лет с нелеченой или неадекватно леченной ранее АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [19], находившихся на лечении и обследовании в клинике ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России. Все пациенты дали добровольное согласие на включение их в исследование.

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

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий, микроальбуминурия ( $> 150$  мг/л), гипертоническая ретинопатия (степени Салюс II–III), выраженный атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСР,

регулярная предшествующая гипотензивная терапия с удовлетворительным контролем уровня артериального давления (АД).

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 следующие исследования: синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) с дистальной фаланги указательного пальца (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА–21/26 «Энцефалан-131–03» модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплерэхокардиография (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-Check Active, Roche, Франция), биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии).

Регистрация изучаемых сигналов (ЭКГ и ФПГ), измерение уровня АД, согласно протоколам обоих исследований, производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема иАПФ (фозиноприла/эналаприла),
2. в конце третьей недели приема иАПФ, перед его отменой,
3. на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии, перед началом приема  $\beta$ -адреноблокатора (ателолол/метопролол),
4. в конце третьей недели приема  $\beta$ -адреноблокатора.

Наличие в протоколе исследования двухнедельного перерыва в лечении необходимо для исключения эффекта на вегетативную регуляцию сердца проведенного лечения иАПФ при моделировании ситуации стартовой терапии  $\beta$ -адреноблокатором.

Перед началом каждой ортостатической пробы пациент находился в покое в положении лежа в течение 10 минут. Регистрация сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы. Продолжительность регистрации сигналов на каждом этапе — 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00–10.00). Для изучения отбирались записи сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Использовался метод изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизованности 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови (Патент на изобретение № 2374986 от 10.12.2008, приоритет от 22.07.2008). Детальное описание данного метода смотрите в наших предшествующих

работах [4, 17, 18]. В результате применения указанной методики получали значение суммарного процента синхронизации ( $S$ ) 0,1 Гц-ритмов в ВСР и микроциркуляции крови, который характеризует качество функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции данных отделов системы кровообращения.

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) [20], в которых вычислялась спектральная мощность.

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции и клинического статуса общая группа больных АГ дважды была разделена на подгруппы в зависимости от влияния («положительное» или «отрицательное») каждого из изучаемых гипотензивных препаратов (иАПФ и  $\beta$ -адреноблокатор) на индивидуальную динамику качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР. Для выполнения указанного разделения общей группы больных АГ на подгруппы использовались условные критерии оценки динамики показателя синхронизации  $S$  0,1 Гц-ритмов в ВСР и микроциркуляции крови на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ( $\Delta S, \pm \%$ ). За «положительное» влияние исследуемого гипотензивного препарата условно была принята положительная динамика значений  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  на фоне приема препарата, то есть выполнение следующего условия:  $(S_{\text{лежа после лечения}} - S_{\text{лежа до лечения}}) \geq 0$  и  $(S_{\text{стоя после лечения}} - S_{\text{стоя до лечения}}) \geq 0$ . Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считалось «отрицательным».

По основным клинико-anamnestическим характеристикам (полу, возрасту, индексу массы тела, фракции выброса левого желудочка, биохимическим показателям крови и так далее) выделенные подгруппы были сопоставимы [17, 18]. Учитывая отсутствие гипотензивного лечения не менее 7 дней у всех пациентов при включении в исследование, значение особенностей предшествующего лечения [17, 18] для интерпретации результатов данного исследования можно принять незначимым.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. С целью выбора методики анализа полученных данных (показатель синхронизации  $S$  и спектральные показатели ВСР) произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка  $W$ . Выявлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСР не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Данные пред-

ставлены в виде медианы ( $Me$ ) и значений квартильного диапазона (25 %, 75 %). Диагностическую эффективность изучаемых показателей вегетативной регуляции для дифференциации назначения гипотензивных препаратов оценивали на основе вероятностных оценок, в частности, определяли отношение шансов (ОШ), чувствительность ( $Se$ ), специфичность ( $Sp$ ), критерий  $\chi^2$ . Выбор диагностически эффективных «пороговых» значений показателей осуществлялся на основе анализа характеристических кривых (ROC-кривых). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95 %. Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета «Statistica 6.1».

### Результаты

В данной работе был проведен обобщающий анализ выявленных особенностей динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ 1–2 степени на фоне приема иАПФ (фозиноприл и эналаприл) и  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолол и метопролол) [17, 18]. Отметим, что в данных исследованиях представители обеих изучаемых групп препаратов показали сопоставимый гипотензивный эффект [17, 18].

При обобщенном анализе было выявлено, что особенности динамики показателей вегетативной регуляции (синхронизация 0,1 Гц-ритмов и показатели ВСР) в обоих исследованиях имели сходный характер (различия статистически недостоверны;  $p > 0,05$ ) в рамках каждой из изучаемых групп гипотензивных препаратов (иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы) [17, 18], что может свидетельствовать об особенностях влияния на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы, характерных для указанных фармакологических групп.

Был проведен анализ возможности дифференциации назначения групп гипотензивных препаратов с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции у больных АГ. Основой для данного анализа стали ранее выявленные нами предпосылки к дифференциации назначения иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов на основе исходной оценки мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР и суммарного процента синхронизации 0,1 Гц-ритмов ( $S$ ) в ВСР и микроциркуляции крови [17, 18].

Был проведен аналитический поиск «пороговых» значений (точек разделения) данных показателей (LF и  $S$ ) с позиции индивидуализации назначения гипотензивных препаратов у больных АГ на основе изучения их чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ) для задачи прогнозирования типа влияния лечения («положительный» или «отрицательный») на вегетативную регуляцию системы кровообращения. Значения указанных показателей вегетативной регуляции оценивались в ходе ортостатических проб до начала приема каждого из гипотензивных препаратов.

На рисунке 1 представлены характеристические кривые (ROC-кривые) для различных «пороговых» значений мощности LF-диапазона спектра ВСР и показателя синхронизации  $S$  в положении лежа и стоя у

больных АГ с позиции принятия решения об адекватности назначения иАПФ. Под адекватным назначением препарата подразумевалось достижение на фоне его последующего приема «положительного» влияния на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Значения чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ) рассчитывались для каждого из исследуемых «пороговых» уровней показателей вегетативной регуляции (исследованные «пороговые» уровни для  $LF_{\text{лежа}}$  и  $LF_{\text{стоя}}$  — 200, 250, 300, 350 и 400  $ms^2$ ; для  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  — 15, 20, 25 и 30 %). Было выявлено, что оптимальными критериями для назначения иАПФ, с точки зрения соотношения их чувствительности и специфичности, являются значения  $LF_{\text{лежа}} > 250 ms^2$  ( $\chi^2 = 9,8$ ,  $p = 0,003$ ; ОШ = 3,9 [95 % ДИ 1,6–9,7],  $Se = 52$  %,  $Sp = 78$  %) и  $S_{\text{стоя}} < 25$  % ( $\chi^2 = 17,9$ ,  $p = 0,0005$ ; ОШ = 10,2 [95 % ДИ 3,0–38,3],  $Se = 90$  %,  $Sp = 52$  %).

На рисунке 2 представлены ROC-кривые для различных «пороговых» значений мощности LF-диапазона спектра ВСП и показателя синхронизации  $S$  в положении лежа и стоя у больных АГ с позиции адекватности назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. Исследованные «пороговые» уровни значений для  $LF_{\text{лежа}}$  и  $LF_{\text{стоя}}$  — 200, 250, 300 и 350  $ms^2$ ; для  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  — 15, 20, 25 и 30 %. Показано, что оптимальными критериями для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов являются значения  $LF_{\text{стоя}} < 350 ms^2$  ( $\chi^2 = 4,2$ ,  $p = 0,04$ ; ОШ = 1,8 [95 % ДИ 0,6–4,9],  $Se = 73$  %,  $Sp = 40$  %) и  $S_{\text{стоя}} < 30$  % ( $\chi^2 = 15,8$ ,  $p = 0,0006$ ; ОШ = 12,1 [95 % ДИ 2,9–57,9],  $Se = 93$  %,  $Sp = 49$  %).

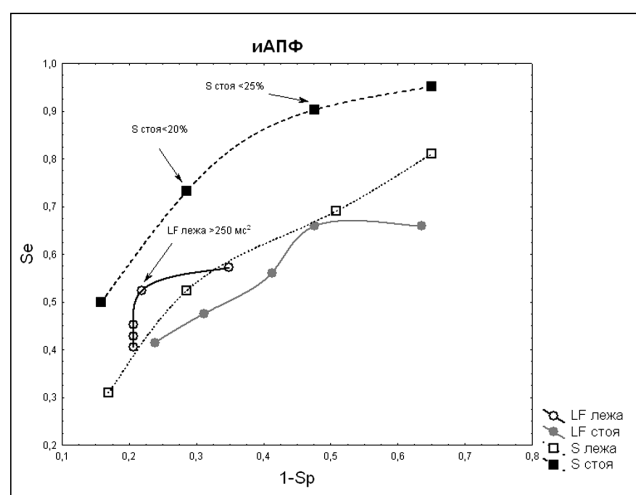
Была изучена возможность совместного применения выявленных критериев состояния вегетативной регуляции для дифференцированного назначения

изучаемых групп гипотензивных препаратов. Сочетанное использование критерия  $LF_{\text{лежа}} > 250 ms^2$  и  $S_{\text{стоя}} < 25$  % обеспечивало хороший уровень адекватности принимаемого решения о назначении иАПФ с позиции последующего влияния данного лечения на вегетативную регуляцию системы кровообращения,  $\chi^2 = 12,2$ ,  $p = 0,001$ ; ОШ = 4,7 [95 % ДИ 1,9–12,0],  $Se = 60$  %,  $Sp = 76$  %. Также хороший уровень дифференциации назначения  $\beta$ -адреноблокаторов с учетом индивидуальных особенностей системной вегетативной дисфункции обеспечило совместное использование критериев  $LF_{\text{стоя}} < 350 ms^2$  и  $S_{\text{стоя}} < 30$  %,  $\chi^2 = 12,2$ ,  $p = 0,001$ ; ОШ = 5,6 [95 % ДИ 2,0–16,0],  $Se = 71$  %,  $Sp = 69$  %.

Части больных АГ (20,2 % от общей группы) равновероятно были показаны обе группы гипотензивных препаратов. При детальном анализе было выявлено, что данная категория пациентов характеризовалась несколько более низкими значениями ( $p < 0,01$ ) показателя синхронизации  $S$  на этапах ортостатической пробы, по сравнению с больными АГ, которым показана только одна из оцениваемых групп гипотензивных препаратов. В частности, у больных АГ, которым могут быть назначены обе группы препаратов, значения  $S_{\text{лежа}}$  составили 18,8 (14,0; 24,4) по сравнению с 24,5 (16,2; 35,1) % у пациентов, которым показана одна группа препаратов ( $p < 0,01$ ), а значения  $S_{\text{стоя}}$  — 17,9 (13,3; 26,3) и 22,2 (15,1; 34,9) % соответственно ( $p < 0,01$ ).

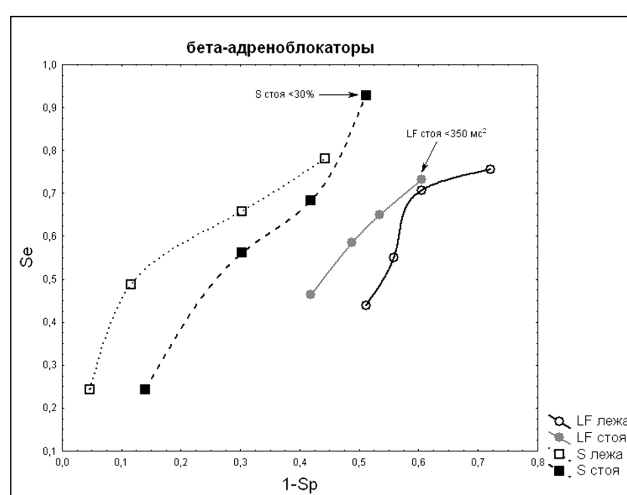
Подгруппа больных АГ, которым не были показаны ни иАПФ, ни  $\beta$ -адреноблокаторы, (25 % от общей группы) характеризовалась большими исходными значениями показателя синхронизации  $S$  на этапах ортостатической пробы в сравнении с остальными пациентами ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 1.** ROC-кривая для разных уровней «пороговых» значений мощности LF-диапазона спектра variability сердечного ритма и показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)



**Примечание:** график отражает ROC-кривые с позиции принятия решения об адекватности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией.  $S$  — показатель синхронизации 0,1 Гц-ритмов в variability сердечного ритма и микроциркуляции крови; LF — мощность низкочастотного диапазона спектра variability сердечного ритма;  $Se$  — чувствительность,  $Sp$  — специфичность.

**Рисунок 2.** ROC-кривая для разных уровней «пороговых» значений мощности LF-диапазона спектра variability сердечного ритма и показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов ( $\beta$ -адреноблокаторы)



**Примечание:** график отражает ROC-кривые с позиции принятия решения об адекватности назначения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией.  $S$  — показатель синхронизации 0,1 Гц-ритмов в variability сердечного ритма и микроциркуляции крови; LF — мощность низкочастотного диапазона спектра variability сердечного ритма;  $Se$  — чувствительность,  $Sp$  — специфичность.

В частности, у больных АГ, которым не показаны обе изучаемые группы гипотензивных препаратов, значения  $S_{\text{лежа}}$  составили 30,3 (24,4; 44,0) по сравнению с 22,2 (15,4; 33,2) % в альтернативной подгруппе пациентов ( $p < 0,01$ ), а значения  $S_{\text{стоя}}$  — 26,8 (18,5; 34,1) и 20,4 (14,5; 29,6) % соответственно ( $p < 0,05$ ).

Подводя итоги оценки диагностической эффективности предлагаемой методики индивидуализации подхода к назначению гипотензивной терапии у больных АГ, можно отметить, что суммарная (дифференциация назначения иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов) чувствительность (Se) и специфичность (Sp) метода составила 65 и 73 % соответственно ( $\chi^2 = 26,9$ ,  $p = 0,0005$ ; ОШ = 5,2 [95 % ДИ 2,7–10,2]).

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что персонализация подхода к назначению гипотензивных препаратов групп иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов может быть основана на изучении индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции в системе кровообращения. В качестве критериев оценки системной вегетативной дисфункции предлагается использовать мощность низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСП и показатель качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови.

Изучение синхронизации 0,1 Гц-ритмов позволяет оценивать качество функционального взаимодействия механизмов вегетативной регуляции отделов сердечно-сосудистой системы. Известно также, что кровоток в МЦР кожи является маркером состояния кровотока в крупных артериях [21]. Синхронизация вегетативной регуляции сердца и сосудистых территорий имеет важное значение для обеспечения адекватных адаптационных реакций системы кровообращения.

В целом можно заключить, что назначение иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов не показано пациентам с АГ, у которых функциональное взаимодействие отделов сердечно-сосудистой системы характеризуется значениями показателя синхронизации  $S$  более 25 % и мощности LF-диапазона спектра ВСП более 250 мс<sup>2</sup>. Данным пациентам необходимо назначать гипотензивные препараты, в меньшей степени влияющие на вегетативную регуляцию кровообращения.

Индивидуализация подхода к назначению иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов заключается в совместном использовании критерия дисфункции вегетативной 0,1 Гц-регуляции сердца (мощность LF-диапазона спектра ВСП) и показателя функциональной целостности вегетативной регуляции системы кровообращения в целом (показатель синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови). В частности, по нашим данным применение иАПФ предпочтительней у больных АГ с исходно выраженной системной вегетативной дисфункцией, характеризующейся низкими значениями суммарного процента синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ВСП и микроциркуляции крови ( $S_{\text{стоя}} < 25$  %), при условии достаточно сохранной вегетативной регуляции сердца ( $LF_{\text{лежа}} > 250$  мс<sup>2</sup>). В случае же выраженного нарушения механизмов регуляции

функции сердца ( $LF_{\text{стоя}} < 350$  мс<sup>2</sup>) и сердечно-сосудистой системы в целом ( $S_{\text{стоя}} < 30$  %) рекомендуется назначение  $\beta$ -адреноблокаторов.

Факт того, что наиболее диагностически значимыми являются значения показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов в положении стоя (в ходе пассивной ортостатической пробы) может быть обусловлен проявлением системных вегетативных нарушений при адаптационных реакциях вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при пассивном переводе тела и сохранении его в вертикальном положении в течение несколько продолжительного времени (10 минут).

Применение мощности LF-диапазона спектра ВСП несколько отличается от назначения иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов. В частности, при назначении иАПФ необходимо учитывать базовое (в покое) состояние вегетативной регуляции сердца, так как данные препараты не оказывают непосредственного влияния на механизмы регуляции функции сердца. В то же время при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов необходимо оценивать реализацию механизмов 0,1 Гц-регуляции функции сердца при адаптационных реакциях (в частности, при адаптации кровообращения к вертикальному положению тела), так как данные препараты оказывают выраженное влияние на симпатический отдел вегетативной нервной системы.

Необходимо отметить, что в данной работе выявленные характерные для каждой из изучаемых групп гипотензивных препаратов особенности влияния на вегетативную регуляцию продемонстрированы только на примере некоторых их представителей (фозиноприл и эналаприл — для иАПФ, атенолол и метопролол — для  $\beta$ -адреноблокаторов) [17, 18]. По результатам другого исследования, карведилол также характеризуется сходными с изученными в данной работе  $\beta$ -адреноблокаторами особенностями влияния на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы [22]. Применимость же результатов данного исследования к другим представителям иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов требует уточнения.

### Заключение

Результаты данного исследования открывают новые перспективы к персонализации назначения гипотензивных препаратов больным АГ с учетом индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Показано, что у больных АГ с исходно выраженной системной вегетативной дисфункцией, сопровождающейся функциональным разобщением 0,1 Гц-регуляции отделов системы кровообращения (сердца и периферического кровообращения) при сохранной вегетативной 0,1 Гц-регуляции сердца, предпочтительно назначение иАПФ в качестве монотерапии. При выраженной системной вегетативной дисфункции с нарушением 0,1 Гц-регуляции сердца рекомендуется назначение  $\beta$ -адреноблокаторов. Больным АГ, у которых функциональное взаимодействие отделов сердечно-сосудистой системы находится на удовлетворительном уровне, не показано применение ни иАПФ, ни  $\beta$ -адреноблокаторов, а рекомендуется назначение более

нейтральных в отношении вегетативной регуляции гипотензивных препаратов (например, диуретиков).

Предлагаемый подход к дифференциации назначения гипотензивных препаратов на основе оценки системной вегетативной дисфункции характеризуется достаточно хорошим уровнем чувствительности (65 %) и специфичности (73 %).

#### Конфликт интересов

Данное исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России.

#### Литература

1. Whittam A.M., Clayton 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. — Vol. 21, № 2. — P. 305–318.
2. Chon K.H., Kanters J.K., Cohen R.J., Holstein-Rathlou N.-H. Detection of chaotic determinism in time series from randomly forced maps // *Physica D.* — 1997. — Vol. 99. — P. 471–486.
3. Hoyer D., Pompe B., Herzel H., Zwiener U. Nonlinear coordination of cardiovascular autonomic control // *IEEE Eng. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 17, № 6. — P. 17–21.
4. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos.* — 2009. — Vol. 19. — P. 033112.
5. Richter D.W., Spyer K.M. Cardiorespiratory control // In: *Central regulation of autonomic function.* — N.Y.: Oxford University Press, 1990. — P. 189–207.
6. Cevese A., Grasso R., Poltronieri R., Schena F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268, № 1. — P. 7–16.
7. Bernardi L., Passino C., Spadacini G. et al. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra // In: *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis.* — Amsterdam: IOS Press, 1997. — P. 241–252.
8. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S., Kurths J. Synchronization approach to analysis of biological systems // *Fluctuation Noise Letters.* — 2004. — Vol. 4, № 1. — P. 53–62.
9. Bernardi L., Radaelli A., Solda P.L. et al. Autonomic control of skin microvessels assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves // *Clin. Sci.* — 1996. — Vol. 90, № 5. — P. 345–355.
10. Castiglioni P., Di Rienzo M., Veicsteinas A. et al. Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — P. 1502–1509.
11. Glass L. Synchronisation and rhythmic processes in physiology // *Nature.* — 2001. — Vol. 410, № 6825. — P. 277–284.
12. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 11. — P. 2850–2855.
13. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new onset hypertension: insight into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 32, № 2. — P. 293–297.
14. Schroeder E.B., Liao D., Chambless L.E. et al. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1106–1111.
15. Bleyer A.J., Hartman J., Brannon P.C. et al. Characteristics of sudden death in haemodialysis patients // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, № 12. — P. 2268–2273.
16. Routledge H.C., Chowdhary S., Townend J.N. Heart rate variability — a therapeutic target? // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2002. — Vol. 27, № 2. — P. 85–92.
17. Киселев А.П., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных

артериальной гипертензией // *Саратовский науч.-мед. журн.* — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 61–72.

18. Киселев А.П., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателнолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией // *Рацион. фармакотер. в кардиол.* — 2010. — Т. 6, № 6. — С. 803–811.

19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2008. — Т. 7, № 6, прил. 2. — С. 1–32.

20. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестн. аритмологии.* — 2002. — Т. 24. — С. 65–86.

21. Debbabi H., Bonnin P., Ducluzeau P.H. et al. Noninvasive assessment of endothelial function in the skin microcirculation // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 5. — P. 541–546.

22. Киселев А.П., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела // *Рацион. фармакотер. в кардиол.* — 2009. — Т. 5, № 3. — С. 55–61.