

Влияние амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)

Е. П. Попова, к.б.н., доцент кафедры фармакологии¹

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы²

С. Н. Пузин, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹, проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины², зам. директора по науке³

Д. А. Сычев, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии²

В. П. Фисенко, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

Effect of amiodarone on heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (clinical observation)

E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow; Federal Research Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region; Russia

Резюме

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма дает представление о роли вегетативной нервной системы в регуляции хронотропной функции сердца и может быть использован для оценки эффективности лекарственной терапии. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы фибрилляции предсердий, а также вегетативного статуса пациента, несомненно, повысит эффективность лечения. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса амиодарона.

Ключевые слова: спектральный анализ вариабельности ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, амиодарон, фибрилляция предсердий.

Summary

Spectral analysis of heart rate variability gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic heart function. This method can be used to evaluate the effectiveness of drug therapy. Drug therapy should be carried out taking into account the individual clinical form of atrial fibrillation. Information about the vegetative status of the patient will undoubtedly increase the effectiveness of treatment. In this study, spectral parameters were studied in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. The effect of antiarrhythmic drug class III amiodarone on the spectral parameters of heart rate variability was studied.

Key words: spectral analysis of heart rate variability, class III antiarrhythmic drugs, amiodarone, atrial fibrillation.

В последние годы фибрилляция предсердий (ФП) вызывает особый интерес кардиологов. В отличие от многих других наджелудочковых аритмий, которые не опасны для жизни, ФП из-за свойственной ей склонности к тромбоэмболическим осложнениям может быть причиной гибели пациентов [8]. Поскольку эта аритмия довольно часто встречается в возрастной популяции старше 65 лет (2 %) и обычно субъективно плохо переносится пациентами, ее лечение требует больших материально-экономических затрат. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при выборе лекарственного средства при терапии аритмии и артериальной гипертензии

получает все большее распространение в экспериментальной и клинической практике. Использование этого метода дает представление о роли различных систем регуляции организма – вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического отделов), а также реализации гуморальных механизмов в осуществлении хронотропной функции сердца. Существует значительное количество публикаций, в которых представлена возможность использования метода спектрального анализа ВСР в выборе терапии при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма [1, 12].

В последнее время установлена роль ВНС в развитии различных ви-

дов нарушения ритма сердца, особенно ФП, поэтому для успешного лечения аритмий важное значение имеют сведения, касающиеся влияния антиаритмических препаратов на вегетативную регуляцию сердца [11]. В связи с этим необходимо иметь простой и удобный способ определения вегетативного статуса пациента, в роли которого может выступать спектральный анализ ВСР. Этот метод позволяет определить преобладающее влияние различных факторов (вегетативных, гуморальных) в патогенезе аритмии, а также контролировать вегетативную регуляцию сердца с помощью антиаритмических препаратов при подборе терапии.

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики ВСР в группах пациентов с ФП. Исследование выполнено на базе городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в дозе 600 мг в вену капельно. Всего обследовано 73 пациента с ФП. В исследование были включены пациенты с впервые выявленной ФП. У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск = 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и (или) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а также сахарный диабет (СД) второго типа. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования: общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ.

ВСР изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocord (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [12] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов normal to normal с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, то есть отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов;

- TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, представляет собой ширину основания треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,040–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,150–0,040 Гц (6,5–25,0 с), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,400–0,150 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистически методом однофакторного дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, согласно литературным данным, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70 %. Мощность HF составляет 30–35 % и преобладает над LF, доля которых равна 5–15 %. Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4, что свидетельствует о преобладающей роли блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца [3].

У пациентов с впервые выявленной ФП и при отсутствии сопутствующих заболеваний на фоне амиодарона в структуре спектра преобладают VLF. Их доля занимала более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. Мощность LF, отражающая симпатическую активность, превышает мощность HF в 2,7 раза.

Таким образом, симпатическая нервная система оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне амиодарона у пациентов с впервые развившейся ФП (см. табл.).

В группе пациентов с впервые развившейся ФП на фоне ИБС и СД второго типа, перенесших ИМ и одновременно имеющих нарушения проведения, симпатические влияния также преобладают над парасимпатическими, мощность LF превышает таковую HF в 3,6 раза. Доля VLF значительно превышает доли остальных компонентов и составляла 69%, что свидетельствует о важной роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма у пациентов этой группы, что, возможно, связано с наличием дополнительного неблагоприятного фактора – СД второго типа.

В группе пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, а именно отсутствуют нарушения проведения, доли LF и HF значительно возрастают с одновременным снижением доли VLF. Преобладание симпатических влияний сохраняется, но становится не так резко невыраженным. Коэффициент LF/HF уменьшается и составляет всего 1,66. Тенденция к снижению симпатической активности сохраняется в группе пациентов, имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и СД второго типа. В этой группе пациентов наблюдается преобладание влияния блуждающего нерва на сердце в 1,5 раза, а мощность VLF становится значительно выше всех остальных составляющих спектра, доля VLF составляет 70 %. Таким образом, в указанной группе пациентов значительную роль в регуляции хронотропной функции сердца играют гуморальные факторы, что, по-видимому, объясняется тем, что пациенты этой группы имеют изменения уровня гормонов из-за СД второго типа. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца.

Была установлена важная зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов) роль симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца возрастала. Так, в группе, где наблюдалась только ИБС, коэффициент LF/HF составляет 0,7, тогда как

Таблица
Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг внутривенно капельно)

	VLF, %	LF, %	HF, %	LF / HF
Пациенты с впервые выявленной ФП (группа 1)				
Среднее значение	77,430	15,690	6,880	2,650
Стандартное отклонение	7,800	4,800	3,860	0,890
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + ИМ + СД (группа 2)				
Среднее значение	8,670	56,750	34,580	1,660
Стандартное отклонение	1,560	3,310	3,230	0,240
P между группами 1 и 2	< 0,050	< 0,050	< 0,050	< 0,050
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + ИМ + нарушение проведения + СД (группа 3)				
Среднее значение	69,290	23,670	7,050	3,620
Стандартное отклонение	11,860	9,110	3,200	0,950
P между группами 1 и 3	0,023	0,003	0,881	0,003
Пациенты с впервые выявленной ФП + ИБС + СД (группа 4)				
Среднее значение	70,220	12,110	17,670	0,720
Стандартное отклонение	8,570	3,480	6,340	0,240
P между группами 1 и 4	0,043	0,062	< 0,050	< 0,050
Пациенты с впервые выявленной ФП + нарушение проведения (группа 5)				
Среднее значение	27,440	59,330	13,220	4,580
Стандартное отклонение	5,550	5,020	2,770	0,830
P между группами 1 и 5	< 0,050	< 0,050	< 0,050	< 0,050

Примечание: NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс; SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс; HRV – триангулярный индекс; TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN.

в группе с сочетанием ИБС и ИМ этот показатель равняется 1,7, а в группе пациентов, у которых наблюдается комбинация ИБС и нарушения проведения, а также ИМ в анамнезе, коэффициент LF/HF составляет 3,6 (рис. 1).

Клинические случаи

В исследование вошли пациенты с впервые выявленной ФП, у которых наблюдалось особенное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы проанализировали эти случаи отдельно. Был проведен анализ спектральных показателей ВСР пациента с впервые выявленной ФП и с комбинированным пороком сердца: митральный стеноз и недостаточность аортального клапана, АГ II стадии, 3-й степени, риск = 4. Доли VLF и LF значительно не отличаются от соответствующих показателей в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 2). Однако доля HF достоверно выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний, что приводит к возрастанию коэффициента LF/HF (рис. 3).

Таким образом, у пациента с комбинированным пороком сердца на хронотропную функцию блуждающий нерв оказывает более сильное влияние,

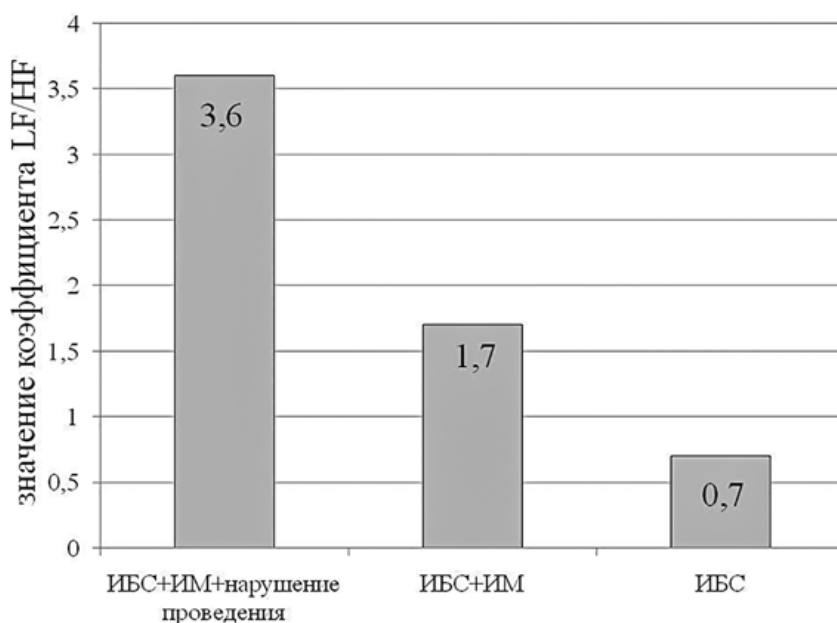


Рисунок 1. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП с ИБС, нарушением проведения, а также ИМ и СД второго типа на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно).

чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. При анализе статистических (SDNN) и геометрических показателей (TINN) последние оказались достоверно меньше у пациента с комбинированным пороком сердца, что вместе с увеличением ЧСС свидетельствует о снижении у него ВСР (рис. 4).

У второго пациента, помимо ФП, присутствовала железодефицитная анемия. Спектральный анализ ВСР показал, что доля VLF у пациента с ФП и железодефицитной анемией значительно уменьшена, а доля LF превышает аналогичный показатель в группе пациентов без сопутствующих

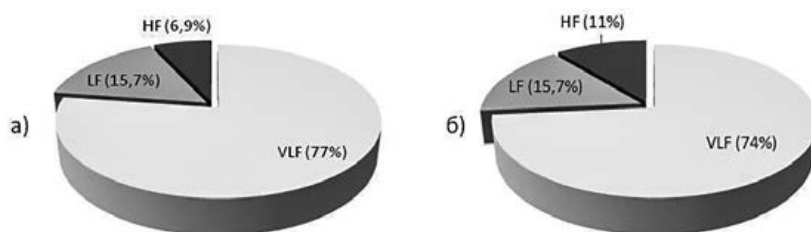


Рисунок 2. Структура спектра variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену). Примечание: а) группа пациентов без сопутствующих заболеваний; б) пациент с комбинированным пороком сердца.

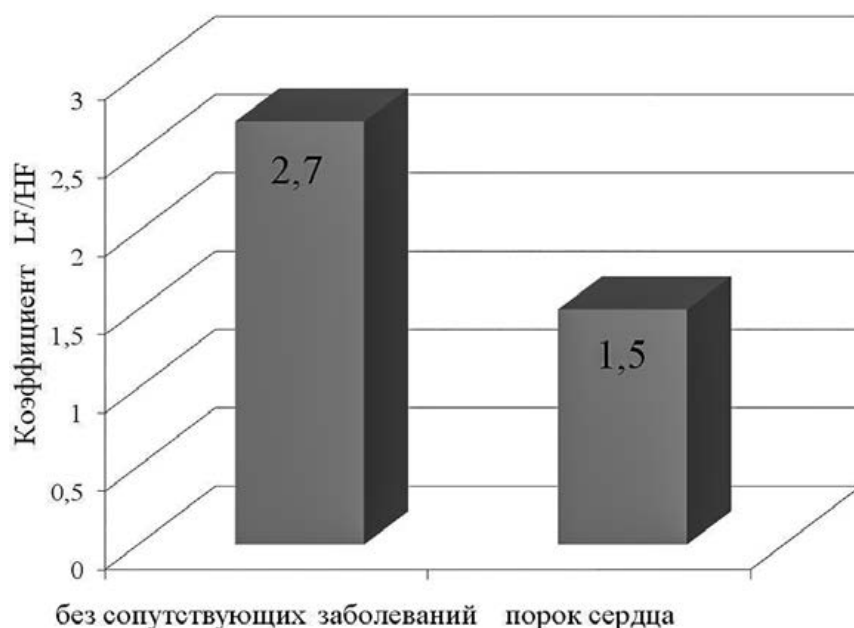


Рисунок 3. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену).

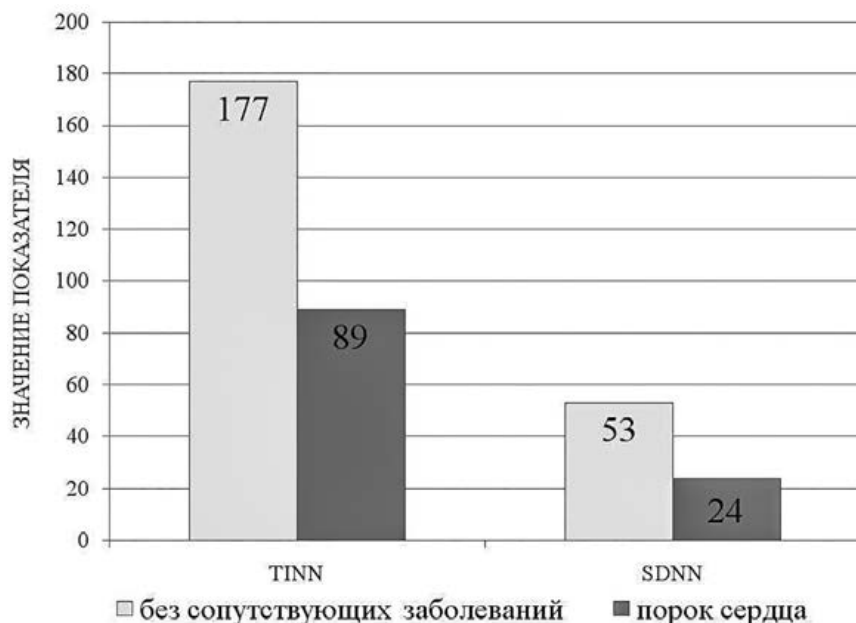


Рисунок 4. Статистические и геометрические показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену).

заболеваний. Такая структура спектра свидетельствует о значительном преобладании симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца

(рис. 5). Коэффициент LF/HF у пациента с железодефицитной анемией в три раза выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 6).

Третий пациент в качестве сопутствующего заболевания имел бронхиальную астму. При проведении спектрального анализа ВСР установлено снижение доли VLF, тогда как доля LF была повышена в несколько раз по сравнению с группой пациентов без сопутствующих заболеваний. Одновременно почти в два раза возрастает доля HF. Коэффициент LF/HF у пациента с бронхиальной астмой почти в 1,5 раза превышает таковой в группе сравнения, что свидетельствует о преобладающем влиянии симпатической нервной системы на деятельность сердца. По сравнению с пациентом с железодефицитной анемией, симпатическая активность выражена слабее, несмотря на прием адреномиметических препаратов, снижающих тонус бронхов.

Таким образом, спектральный анализ ВСР у пациентов с бронхиальной астмой, железодефицитной анемией и комбинированным пороком сердца свидетельствует о повышении роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца.

В последнее время установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении ФП и особенно в поддержании ФП [4, 9]. Как показали исследования, приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [2]. При повышении тонуса блуждающего нерва возникает укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердия, что создает условия для развития re-entry [8, 13]. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения ФП. Эксперты, занимающиеся изучением механизмов аритмий и их лекарственного лечения (Sicilian Gambit), считают рефрактерный период предсердий уязвимым параметром при ФП [12], поэтому антиаритмические препараты III класса, в основе действия которых лежит удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий, оказались эффективными при ФП. Выявлена важная роль вегетативной нервной системы в возникновении пароксизмальной формы ФП, что необходимо учитывать при лекарственной терапии [5].

В настоящее время лечение ФП является серьезной проблемой [14]. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы ФП, а также вегетативного статуса пациента [6, 7, 10, 14], несомненно, повысит эффективность лечения. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и ее роли в регуляции деятельности сердца будет можно использовать простой и доступный метод спектрального анализа ВСР.

Заключение

На фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в структуре спектра вариабельности сердечного ритма мощность медленных частот превышает таковую быстрых, что свидетельствует о преимущественном влиянии симпатической нервной системы на миокард. У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, доля очень медленных колебаний составляла более половины спектра, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции деятельности сердца. Следует отметить, что наличие сахарного диабета второго типа также сопровождалось повышенным влиянием гуморальных факторов. Было установлено, что при наличии у пациентов ИБС, ИМ (в анамнезе), а также нарушений проведения сопровождалось увеличением симпатической активности, причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы.

Список литературы

1. Боевский Р. М., Иванов И. И., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). // Вестник Аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Искендеров Б. Г., Рахматуллин Ф. К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 52–56.
3. Флейшман А. Н., Филимонов С. Н., Климина Н. В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 33–39.
4. Akselrod S., Eds M., Malik A. J., Camm. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. // Armonk. N.-Y. Futura Publishing. Comp. Inc. – 1995. – P. 147–163.
5. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 205. P. 83–85.
6. Hanley C. M., Robinson V. M., Peter R., Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. // Circ. Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 1–9.
7. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23, N1. – P. 27–36.
8. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. // European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. – 2016. – Vol. 18, N1. P. 37–50.
9. Lok N. S., Lau C. P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, N2. P. 386–395.
10. Patel P. A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M. H. Management strategies for atrial fibrillation. // J. R. Soc. Med. – 2017. – Vol. 110, N1. – P. 13–22.
11. Stavrakis S., Humphrey M. B., Scherlag B. J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 867–75.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
13. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71, N2. – P. 271–287.
14. Орлова Н. В., Федутаев Ю. Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 50–59.

Для цитирования. Попова Е. П., Боггова О. Т., Пузин С. Н., Сычев Д. А., Фисенко В. П. Влияние амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2020; (21): 81–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-81-85>.

For citation: Popova E. P., Bogova O. T., Puzin S. N., Sychev D. A., Fisenko V. P. Effect of amiodarone on heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (clinical observation). Medical alphabet. 2020; (21): 81–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-81-85>.

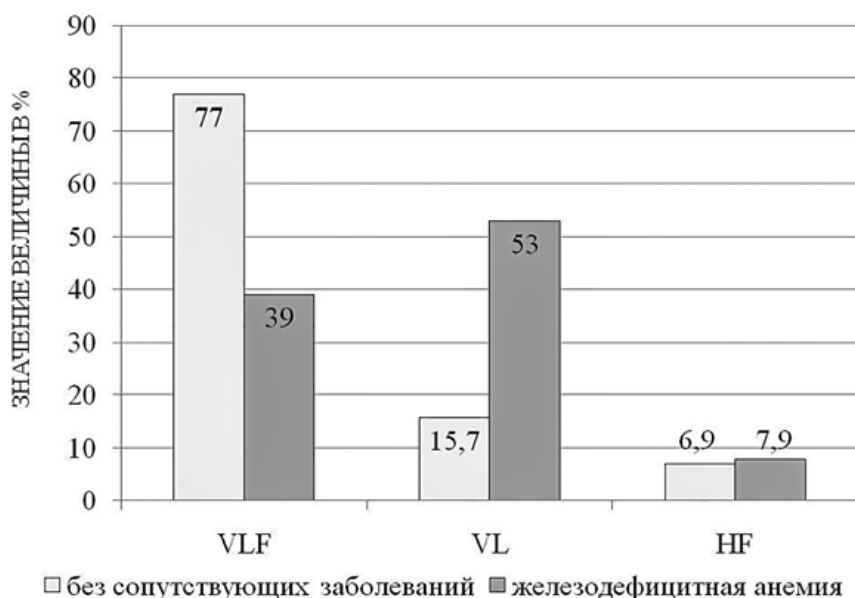


Рисунок 5. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма на фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной ФП.

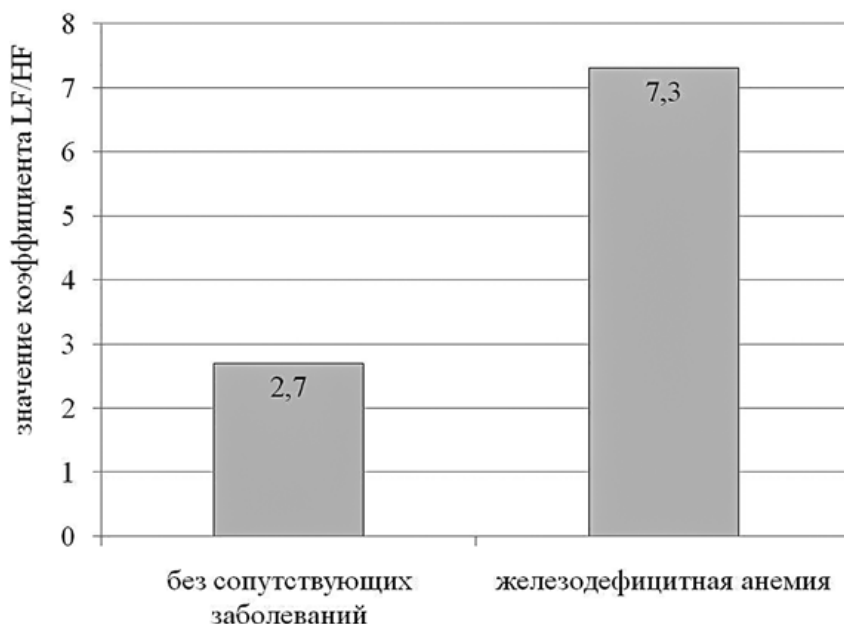


Рисунок 6. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, внутривенно капельно).