

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА ВРЕМЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

О. А. Байда (Мастягина), С. С. Мастягин, Э. Б. Арушанян¹

У молодых испытуемых при однократном приеме кофеин оптимизировал показатели variability сердечного ритма, усиливая парасимпатикотонию. Выраженность реакции зависела от времени тестирования и хронотипических особенностей людей.

Ключевые слова: кофеин, кардиоинтервалография, время суток, хронотип

ВВЕДЕНИЕ

В клинической и экспериментальной практике последних лет все чаще используется кардиоинтервалография (КИГ), позволяющая экспресс-методом оценить функциональные возможности организма, степень напряжения адаптационных систем. Учет variability сердечного ритма оказался весьма перспективным при решении фармакологических задач [1]. Воспользовавшись этим методом в прошлом, мы смогли показать, что распространенный в быту психостимулятор кофеин вызывает перестройку параметров КИГ, которая свидетельствует об определенной напряженности регуляторных механизмов у человека [5]. Поскольку для действия психомоторных стимуляторов важное значение имеет фактор времени [2], представлялось интересным с хронофармакологических позиций переоценить кардиотропные свойства кофеина и, в частности, зависимость его эффекта от времени суток и типа (хронотипа) работоспособности здоровых людей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 70 молодых (18 – 22 лет) испытуемых-добровольцах обоего пола с ноября по декабрь месяц. Большинство из них (42 человека) входило в опытную, а меньшая часть (28 человек) — в контрольную группу.

Параметры кардиоинтервалограммы (КИГ) регистрировали с помощью исследовательского комплекса Валента в положении лежа при стандартных световых (искусственное освещение) и звуковых (шумоизоляция) условиях.

Сердечный ритм анализировали по данным измерения 500 последовательных кардиоинтервалов R-R. Учитывали следующие параметры КИГ: частоту сердечных сокращений (ЧСС), моду (M_0) — значение интервалов R-R, встречающееся наиболее часто, ее амплитуду (A_{M_0}) — показатель симпатической активности — отражает централизацию управления сердечным ритмом, вариационный размах (ΔX , амплитуда колебаний интервалов R-R) — показатель активации процессов саморегуляции сердца. С помощью спектрального анализа выявляли волновую структуру сердечного ритма. На спектрограмме оценивали мощность дыхательных или быстрых волн (БВ) — их колебания отражают тонус блуждающих нервов, медленных волн первого порядка (МВ-1) — характеризуют деятельность вазомоторных центров регуляции ритма сердца, и более мед-

ленных волн второго порядка (МВ-2), связанных с колебаниями артериального давления. Рассчитывали также интегральные показатели — индекс напряжения — ИН (отношение A_{M_0} к $2M_0 \cdot \Delta X$) и индекс централизации (ИЦ), отражающий соотношение активности центрального и автономного контуров регуляции, а также среднее квадратичное отклонение (СКО).

Посредством опросника Хорна-Остберга [8] испытуемые обеих групп были разделены на лиц утреннего (“жаворонки”, 32 человека) и вечернего (“совы”, 38 человек) типа работоспособности, примерно равные количества которых утром (8.00) и вечером (20.00) получали кофеин внутрь в дозе 300 мг либо плацебо. Исходно и через 60 мин после приема веществ регистрировали параметры КИГ. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всей обследованной группе показатели КИГ отличались заметной variability. Тем не менее величина и соотношение статических и волновых характеристик variability сердечного ритма позволяли условно дифференцировать испытуемых по вегетативному статусу на три категории. У части лиц (9 человек) отмечалось явное преобладание тонууса симпатической нервной системы, о чем свидетельствовали низкие значения СКО, ΔX , M_0 и высокие A_{M_0} , ИН, а на спектрограмме низкоамплитудные дыхательные волны. Другая категория испытуемых (11 человек), полярная первой, имела повышенный парасимпатический тонус в виде существенных величин ΔX , M_0 с одновременным ограничением A_{M_0} и невысоким ИН. Волновая структура КИГ содержала у них высокоамплитудный дыхательный компонент. Наконец, большую часть обследованных (22 человека) составляли нормотоники, у которых флюктуации большинства параметров КИГ существенно не выходили за границы нормы.

Как свидетельствует сравнение показателей КИГ в целом по всей группе, вегетативный статус здоровых людей обнаруживал колебания на протяжении дневного бодрствования. В конце дня отмечалась тенденция к некоторой нормализации variability сердечного ритма, коль скоро в это время количество испытуемых-нормотоников было вдвое выше, чем утром, с параллельным снижением числа симпато- и парасимпатикотоников. Тем не менее, в вечерние часы несмотря

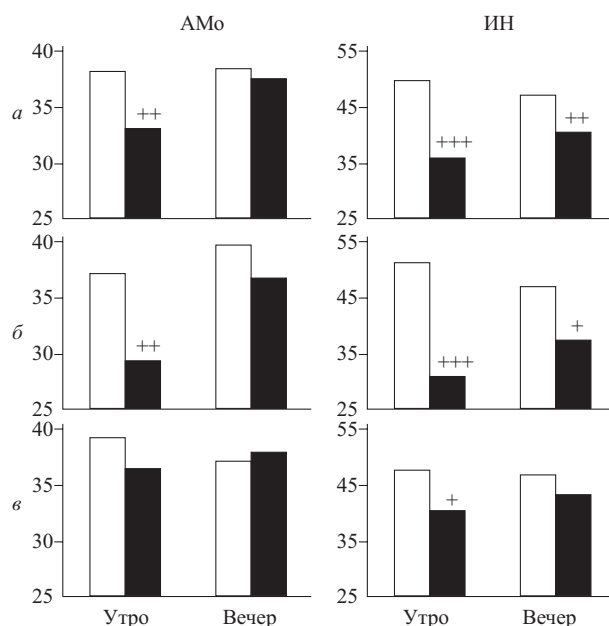
¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

на некоторое урежение ЧСС средние величины основных параметров КИГ менялись незначительно.

Использование кофеина определенным образом отразилось на общегрупповых показателях вариабельности сердечного ритма. При внешней разнонаправленности фармакологических сдвигов в целом можно констатировать усиление веществом парасимпатического тонуса, и это совпадало с выводом нашего прошлого исследования о наличии у кофеина ваготонических свойств [5]. Однако степень парасимпатизации была неодинаковой в разное время суток. В начале дня ваготоническое действие психостимулятора проявлялось гораздо сильнее, судя не столько по величине брадикардии, сколько по степени прироста СКО и Мо, отчетливому статистически достоверному ограничению АМо и ИН (рисунок, табл. 1). Волновые же характеристики КИГ в разные периоды регистрации менялись без определенной закономерности. Общее число нормотоников кофеин также повышал только в утренние часы (с 7 до 11), тогда как вечером их количество снижалось (с 15 до 10). В контрольной группе, получавшей плацебо, аналогичные тенденции в перестройке КИГ обнаружить не удалось.

Таким образом, кофеин в целом оказывал оптимизирующее влияние на вариабельность сердечного ритма, коль скоро его парасимпатизацию рассматривают в качестве критерия снижения напряженности регуляторных механизмов. Такое действие лучше выражено в утренние часы. Между тем, согласно результатам наших предыдущих наблюдений [3], специфическая психостимулирующая активность кофеина у молодых людей, напротив, сильнее выражена вечером. В этой связи на основании полученных данных можно констатировать, что с хронофармакологических позиций между психотропным и вегетотропным эффектами вещества не только нет прямой связи, но существует скорее обратная зависимость.

Как показывают результаты настоящего исследования, на характере кардиотропного действия психостимулятора, помимо времени введения, отражаются так-



Влияние кофеина на амплитуду моды кардиоциклов (АМо) и индекс напряжения (ИН) в разное время суток у всей группы испытуемых (а), а также у лиц утреннего (б) и вечернего (в) хронотипов.

Светлые столбики — исходные данные, темные — после приема препарата. Значимые различия показателей до и после приема кофеина при: + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$, +++ — $p < 0,001$ соответственно

же индивидуальные хронотипические особенности человека. Известно, что по динамике умственной и физической работоспособности на протяжении дневного бодрствования люди могут заметно различаться между собой. Описано два крайних хронотипа: утренний (“жаворонки”) обнаруживают повышенную работоспособность в начале дня, которая ослабевает к его концу, и вечерний (“совы”), демонстрирующий постепенное возрастание работоспособности, которая остается повышенной и в ранние ночные часы [4, 6]. Как установлено, принадлежность к тому или иному хро-

Таблица 1. Изменение параметров кардиоинтервалографии у всей группы испытуемых под действием кофеина и плацебо в разное время суток ($M \pm m$)

Показатель	Утро (21)		Вечер (21)		Утро (15)		Вечер (13)	
	До	Кофеин	До	Кофеин	До	Плацебо	До	Плацебо
ЧСС	76,1 ± 1,2	71,0 ± 1,1 ⁺	74,2 ± 1,3	70,0 ± 1,1	73,9 ± 1,3	70,9 ± 1,8	72,2 ± 1,4	71,3 ± 1,5
СКО	0,076 ± 0,004	0,084 ± 0,003 ⁺⁺	0,067 ± 0,005	0,070 ± 0,004	0,055 ± 0,04	0,059 ± 0,004	0,060 ± 0,007	0,064 ± 0,005
ΔХ	0,416 ± 0,007	0,441 ± 0,005 ⁺⁺⁺	0,381 ± 0,005	0,411 ± 0,004 ⁺⁺⁺	0,321 ± 0,01	0,338 ± 0,008	0,332 ± 0,005	0,336 ± 0,01
Мо	0,819 ± 0,008	0,876 ± 0,006 ⁺⁺⁺	0,819 ± 0,004	0,869 ± 0,005	0,816 ± 0,009	0,835 ± 0,011	0,827 ± 0,006	0,833 ± 0,005
АМо	38,30 ± 1,3	33,00 ± 1,1 ⁺⁺	38,4 ± 1,4	37,4 ± 1,4	43,5 ± 1,7	40,1 ± 1,8	40,8 ± 1,7	39,7 ± 1,2
ИН	49,4 ± 1,5	35,6 ± 1,2 ⁺⁺⁺	46,9 ± 1,4	40,3 ± 1,2 ⁺⁺	55,8 ± 1,8	52,9 ± 1,6	52,8 ± 1,6	51,6 ± 1,0
ИЦ	1,00 ± 0,10	1,19 ± 0,09 ⁺	0,96 ± 0,08	0,93 ± 0,11	2,1 ± 0,19	1,9 ± 0,18	1,8 ± 0,18	1,3 ± 0,16
БВ	2140,6 ± 122,4	2168,8 ± 124,1	1592,5 ± 107,1	1684,8 ± 126,9	1180,3 ± 215,6	1385,2 ± 216,6	676,9 ± 125,3	757,4 ± 126,4
МВ-1	1004,1 ± 98,3	1386,2 ± 82,7	697,9 ± 84,3	694,8 ± 65,0	746,3 ± 125,3	752,6 ± 166,2	703,8 ± 150,4	662,6 ± 125,7
МВ-2	646,5 ± 53,2	572,2 ± 41,8	420,0 ± 72,8	319,3 ± 78,4	202,3 ± 45,1	246,9 ± 41,2	309 ± 67,2	339,3 ± 58

Примечание. Здесь и в табл. 2 значимые различия показателей до и после приема препарата при: + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$, +++ — $p < 0,001$ соответственно. В скобках — число испытуемых.

Таблица 2. Изменение параметров кардиоинтервалографии под действием кофеина у лиц утреннего и вечернего хронотипа в разное время суток ($M \pm m$)

Показатель	Утренний хронотип (17)				Вечерний хронотип (25)			
	Утро (8)		Вечер (9)		Утро (13)		Вечер (12)	
	До	Кофеин	До	Кофеин	До	Кофеин	До	Кофеин
ЧСС	79,1 ± 1,2	72,1 ± 1,0 ⁺	73,8 ± 1,3	69,3 ± 1,2	73,1 ± 1,1	69,8 ± 1,1	74,6 ± 1,3	70,5 ± 1,4
СКО	0,081 ± 0,004	0,087 ± 0,005	0,067 ± 0,005	0,076 ± 0,006	0,070 ± 0,005	0,080 ± 0,006	0,067 ± 0,003	0,063 ± 0,004
ΔX	0,429 ± 0,007	0,441 ± 0,005 ⁺	0,365 ± 0,003	0,463 ± 0,005 ⁺⁺⁺	0,403 ± 0,008	0,440 ± 0,004 ⁺⁺⁺	0,396 ± 0,006	0,358 ± 0,005 ⁺⁺⁺
Mo	0,795 ± 0,007	0,863 ± 0,009 ⁺⁺⁺	0,824 ± 0,005	0,874 ± 0,004 ⁺⁺⁺	0,842 ± 0,004	0,888 ± 0,007 ⁺⁺⁺	0,813 ± 0,006	0,864 ± 0,007 ⁺⁺⁺
АМо	37,1 ± 1,3	29,4 ± 1,1	39,6 ± 1,2	36,7 ± 1,5	39,4 ± 1,4	36,6 ± 1,4	37,1 ± 1,1	38,0 ± 1,3
ИН	51,0 ± 1,7	30,6 ± 1,4 ⁺⁺⁺	46,7 ± 1,6	37,1 ± 1,5 ⁺	47,8 ± 1,4	40,5 ± 1,3 ⁺	47,0 ± 1,4	43,4 ± 1,4
ИЦ	0,98 ± 0,10	1,21 ± 0,11	0,85 ± 0,12	0,63 ± 0,13	1,01 ± 0,09	1,16 ± 0,12	1,06 ± 0,13	1,22 ± 0,10
БВ	2531,8 ± 117,3	2384,4 ± 129,6	1957,6 ± 103,4	2121,9 ± 136,2	1749,4 ± 143,5	1953,1 ± 152,8	1227,3 ± 133,6	1247,7 ± 172,5
МВ-1	1035,4 ± 55,2	1262,3 ± 67,4	613,0 ± 102,7	422,8 ± 113,3	972,8 ± 131,4	1510,0 ± 152,6	782,8 ± 104,6	966,7 ± 112,1
МВ-2	908,4 ± 55,3	759,9 ± 81,0	387,7 ± 59,4	339,8 ± 62,1	384,5 ± 97,5	515,0 ± 88,7	452,3 ± 83,1	298,7 ± 45,4

нотипу сказывается на величине отдельных параметров КИГ и их чувствительности к кофеину.

Испытуемые утреннего хронотипа обладали более отчетливыми признаками симпатикотонии в начале дня, на что указывали повышенные, в сравнении с вечерними определениями, ЧСС, ИН и ИЦ, но пониженная Мо. Вечером же у них показана обратная тенденция в виде парасимпатизации КИГ с некоторым увеличением Мо и мощности МВ-1 и МВ-2 (табл. 2). Лица вечернего хронотипа отличались скорее склонностью к симпатикотонии в конце дня, о чем говорило слабое повышение ЧСС с одновременным уменьшением ΔX , Мо, падение мощности БВ на спектрограмме по отношению к результатам утреннего тестирования.

Указанные индивидуальные хронотипические различия отражались и на степени ваготонической активности кофеина. В целом она была особенно отчетливой у “жаворонков” в утренние часы на фоне исходной симпатикотонии. Это проявлялось в более резком, чем вечером и у “сов”, понижении ЧСС, АМо, ИН и увеличении Мо (рисунок, табл. 2). Вместе с тем надо отметить, что порой вне связи с хронотипическими особенностями испытуемых характер лекарственного ответа определялся их исходным вегетативным статусом. В 4 случаях была отмечена его инверсия, когда начальная парасимпатикотония под влиянием вещества сменялась признаками симпатизации КИГ.

Представленные сведения, с одной стороны, указывают на значимость временного фактора для реакции сердечно-сосудистой системы здоровых молодых людей на кофеин, с другой, что в утренние часы и в пер-

вую очередь у “жаворонков” его вегетотропное действие носит более очевидный оптимизирующий характер.

ВЫВОДЫ

1. Кофеин при однократном приеме у молодых здоровых людей вызывает перестройку параметров кардиоинтервалограммы, свидетельствующую о преимущественной парасимпатизации сердечного ритма. Выраженность ваготонии в утренние часы значительно больше, чем при вечернем тестировании.

2. Степень изменения параметров кардиоинтервалографии под действием кофеина зависит от хронотипа работоспособности испытуемых. У лиц утреннего хронотипа на фоне исходной симпатикотонии в начале дня ваготонические свойства психостимулятора проявляются более отчетливо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(5), 74 – 78 (1995).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(1), 54 – 60 (2004).
3. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда, С. С. Мастягин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 17 – 19 (2003).
4. В. А. Доскин, *Хронобиология и хрономедицина*, Медицина, Москва (1989), сс. 349 – 365.
5. Е. В. Колодийчук, Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(6), 28 – 30 (1991).
6. J. A. Horne and O. Ostberg, *Int. J. Chronobiol.*, **4**(2), 97 – 110 (1976).

Поступила 02.08.04

THE ROLE OF TIMING FACTORS FOR THE EFFECT OF CAFFEINE ON HEART RHYTHM VARIABILITY IN HEALTHY HUMANS

O. A. Baida (Mastyagina), S. S. Mastyagin, and E. B. Arushanyan

Pharmacology Department, Stavropol Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Caffeine upon single administration optimizes the indices of heart rhythm variability in young humans and enhances parasympathotonia. The expression of this reaction depends on the daytime (being more pronounced in the morning than in the evening) and on the chronotype (morningness) of volunteers.