

EFECTUL BISOPROLOLULUI ASUPRA INDICILOR VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ

Asist. Univ. Dr. Lilia Romanciuc, Prof. Dr. Ninel Revenco
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Chișinău, Moldova

REZUMAT

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu PVM gradul I și gradul II: I lot de bază a inclus 30 de copii (vârsta medie $12,93 \pm 0,52$ ani) cărora li s-a administrat bisoprolol în doza uzuală 1,25-2,5/mg/24 ore și lotul II lotul martor (vârsta medie $13,55 \pm 0,60$ ani), care au primit placebo. Rezultatele studiului au prezentat asocierea prolapsului de valvă mitrală cu diverse simptome clinice, cu predominarea durerilor precordiale (90%) și a palpitațiilor (88%). Acțiunea bisoprololului asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac s-a exprimat prin micșorarea indicilor statistici și spectrali caracteristici pentru activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Bisoprololul poate fi recomandat în schema de tratament la copii cu PVM simptomatic, fiind un preparat cardioselectiv cu indice de selectivitate înalt (1:75).

Cuvinte cheie: neoplazie, terapie intensivă, copil

INTRODUCERE

Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se estimează prin evaluarea complexelor QRS succesive pe traseele ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe traseele ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp.

Obiectivele monitorizării ambulatorii ECG la pacienții pediatrici sunt reprezentate de evaluarea simptomelor ce pot fi corelate cu prezența unei aritmii, a riscului la pacienții cu afectare cardiacă cunoscută și a evaluării ritmului cardiac după tratamentul farmacologic al unei aritmii (2-4).

Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, și anume: analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare echivalentă (1,4,5).

Analiza domeniului de timp are ca principiu detectarea fiecărui complex QRS cu măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive QRS

normale, calculându-se apoi frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă nocturnă și diurnă.

Analiza domeniului de frecvență oferă informații asupra distribuției puterii funcției de frecvență. Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR oferă o evaluare cantitativă a influenței modulatorie vagale asupra frecvenței cardiace, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic (2). Analiza spectrală permite evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac și se face în mod obișnuit prin transformare *Fourier* rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență.

Recomandările Grupului de Lucru nr. 4 al Colegiului American al Cardiologilor în problemele cardiomiopatiei hipertrofice și altor cardiomiopatii, PVM, miocardită și sindromul Marfan din 2005, includ folosirea betablocantelor la pacienții cu PVM și palpitații asociate cu tahiaritmii moderate sau creșterea simptomelor adrenergice și cu dureri retrosternale, cardialgii, anxietate, fatigabilitate (6).

Grupul de Lucru al Societății Europene de Cardiologie în utilizarea β -blocantelor în maladiile

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Lilia Romanciuc, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie, str. Burebista nr. 93, Chișinău, Moldova
e-mail: romanciuc@rambler.ru

cardiovasculare din 2004 recomandă indicarea lor în diverse tulburări de ritm supraventriculare, conform nivelului de evidență (7).

SCOPUL STUDIULUI

Aprecierea acțiunii betablocantului selectiv (bisoprolol) asupra parametrilor statistici și spectrali ai variabilității ritmului cardiac la copiii cu prolaps de valvă mitrală (PVM).

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 de copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu PVM gradul I și gradul II, spitalizați în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC, în perioada anilor 2008-2010, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) din cei incluși în studiul inițial.

Criteriile de includere în etapa de tratament au fost următoarele: prezența PVM de gradul I și II, tonusul vegetativ inițial simpaticotonie și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, extrasistole supraventriculare și ventriculare la monitorizarea Holter ECG 24 de ore. Părinții pacienților au semnat un acord informat înainte de includerea în studiu. Din copiii eligibili au fost formate două loturi prin metoda de selecție aleatorie echilibrată: I lot de bază a inclus 30 copii (vârsta medie $12,93 \pm 0,52$ ani) cărora li s-a administrat bisoprolol în doză uzuală 1,25-2,5/mg/24 ore și lotul II lotul martor (vârsta medie $13,55 \pm 0,60$ ani), care au primit placebo. Ca placebo

au fost utilizate pastile identice după formă, ambalaj cu substanțe de formare a speciilor comandate la Î.M. „Farmaco“ S.A. Pacienții au fost evaluați inițial, la 1 lună și 3 luni. Evaluarea inițială și repetată a inclus anchetarea, examenul clinic standard, ECG de repaus, ecocardiografie cu Doppler color, monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 ore cu evaluarea VRC și monitorizarea ambulatorie automată a TA 24 de ore. Monitorizarea pacienților în etapa de tratament a inclus și determinarea reacțiilor adverse posibile și a complicațiilor la tratament. De menționat că peste 1 lună la 1 pacient din lotul I tratamentul a fost modificat cu administrarea cordaronei (din motivele instalării dereglărilor de ritm cu modificări hemodinamice), 1 pacient a suspendat nemotivat tratamentul și 1 pacient nu s-a prezentat la evaluarea în dinamică. Astfel, în lotul I (copii cu tratament cu bisoprolol) la 1 lună s-au evaluat 27 copii, la 3 luni – 27 copii. În lotul placebo la 1 lună au fost evaluați 19 copii (un copil a fost exclus din studiu din motivele lipsei complianței), la 3 luni – 19 copii. Așadar, din cei 50 copii incluși în etapa de tratament au finisat supravegherea 46 copii.

Copiii din etapa de tratament incluși în studiu au fost divizați în trei grupuri, în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluși copiii cu vârstele cuprinse între 7-10 ani – 11 (22,0%) copii, în grupul II între 11-14 ani – 16 (32,0%) copii și grupul III a fost constituit din pacienți în perioada de pubertate tardivă având 15-18 ani – 23 (46,0%) (Figura 1).

Analiza copiilor din lotul examinat după vârstă a determinat predominarea grupului de vârstă 15-18 ani în 23 (46,0%) cazuri, cu prevalarea în lotul II (placebo) la 12 (60,0%) copii, loturile examinate nu se deosebeau semnificativ după vârstă ($p > 0,05$). După apartenența de sex, lotul pacienților cu PVM

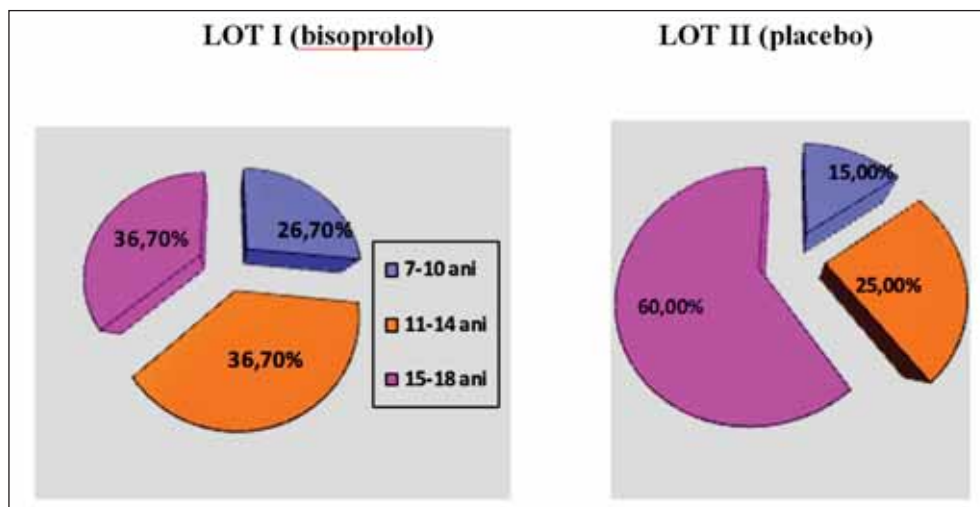


FIGURA 1. Repartiția pe grupe de vârstă a copiilor cu PVM ce au urmat tratamente de durată cu bisoprolol

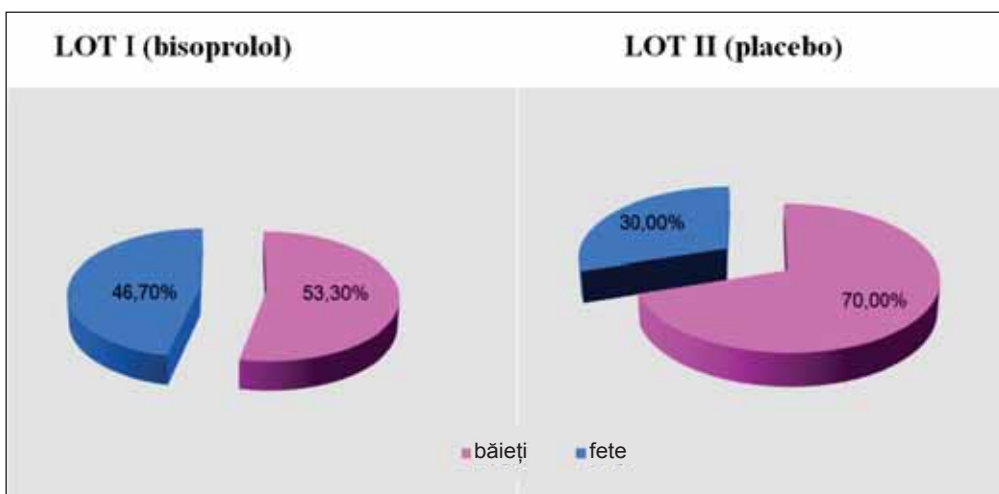


FIGURA 2. Repartiția de sex a loturilor de copii cărora li s-au administrat diferite formule de tratament

a inclus 30 băieți (60,0%) și 20 (40,0%) fete. Repartiția după sex a copiilor examinați a demonstrat următoarele particularități (Figura 2).

Studierea apartenenței de sex a demonstrat predominarea în ambele loturi a băieților – 16 (53,3%) băieți lotul I (bisoprolol) și 14 (70,0%) lotul II (placebo), cu diferențe statistice nesemnificative ($p > 0,05$).

Inițial, toți copiii cu PVM incluși în etapa de tratament (au fost copii cu simpaticotonie și reactivitate hipersimpaticotonică) mai frecvent prezentau acuze la dureri precordiale (90,0%) cu predominarea caracterului înțepător, cu o durată de 10-20 minute, fiind provocate de asocierea diverșilor factori (emoții, efort fizic, hiperventilație, dureri în repaus) la (80,0%). În 38,0% durerile precordiale erau cu iradiere. Palpitațiile, de asemenea, au fost destul de frecvente. Astfel, palpitațiile au fost prezente în 88,0% cazuri la copiii cu PVM și TFC și care aveau o durată de 20-30 minute în 43,0% cazuri. Senzații de iregularitate ale ritmului cardiac cu predominarea în orele matinale au fost la 37 (74,0%) copii.

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), măsură a variației dintre două bătăi cardiace, a fost măsurată prin evaluarea complexelor QRS succesive cu utilizarea analizei domeniului de timp cu aprecierea parametrilor statistici: SDNN = deviația standard a mediei tuturor intervalelor R-R normale din 24 de ore și pNN50 = procentul de intervale R-R adiacente care diferă cu mai mult de 50 ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării (2). Parametrii VRC analizați la pacienții cu PVM simptomatic sunt prezentați în Tabelul 1.

Parametrii statistici ai domeniului de timp a VRC (SDNN și PNN 50) apreciați inițial la copiii ambelor loturi nu se deosebeau semnificativ ($p > 0,05$).

TABELUL 1. Dinamica parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac în tratamentul de durată cu bisoprolol la pacienții cu PVM

Parametri	I lot			II lot			p	
	N	M	m	N	M	m		
SDNN, ms	inițial	30	156,1	6,98	20	182,75	11,6	>0,05
	1 lună	27	155,41	6,93	20	176,15	11,02	>0,05
	3 luni	27	152,74	6,71	19	178,84	11,68	>0,05
	Δ i-1	27	-1,48	3,96	20	-6,60	5,36	>0,05
	Δ i-3	27	-4,15	5,63	19	-4,89	5,48	>0,05
PNN50, %	inițial	30	20,32	2,33	20	27,01	3,0	>0,05
	1 lună	27	27,31	2,79	20	26,6	2,95	>0,05
	3 luni	27	24,76	2,48	19	26,14	2,98	>0,05
	Δ i-1	27	6,42**	1,85	20	-0,40	0,67	<0,01
	Δ i-3	27	3,87	2,44	19	-1,28	0,65	<0,05

Dinamica la o lună și la 3 luni a acțiunii bisoprololului asupra parametrului SDNN, ce reprezintă estimatorul global a VRC, reflectă o scădere mai vădită a parametrului în comparație cu valorile inițiale la copiii lotului II (-6,60; -4,89) vs la copiii lotului I (-1,48; -4,15); diferența cu nivelul inițial al SDNN cu grupurile evaluate a fost discretă ($p > 0,05$).

Evaluarea parametrului statistic în timp real PNN50 în dinamică la o lună și la 3 luni de tratament cu bisoprolol a demonstrat o creștere în comparație cu valorile inițiale în lotul I (6,42; 3,87) vs o scădere la pacienții lotului II (-0,40; -1,28) care au administrat placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Astfel, conform datelor analizei în domeniul timp care denotă o creștere a parametrului statistic calculat pe parcurs a 24 de ore, PNN50 după administrarea bisoprololului la pacienții lotului I și nu s-a constatat o reducere a valorilor medii a parametrului statistic SDNN față de valorile inițiale la copiii lotului I.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice prin activitatea sistemului nervos

vegetativ parasimpatic și scăderea activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții cu PVM.

Am continuat studiul evaluând variabilitatea ritmului cardiac prin analiza spectrală a modulării vegetative a ritmului cardiac prin transformare *Fourier* rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență înaltă (HF), joasă (LF), foarte joasă (VLF) și raportul LF/HF.

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat tendință în predominarea valorilor medii a parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții cu PVM simptomatic, ce explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice la o lună a valorilor medii a parametrilor de frecvență joasă (LF) și parametrilor de frecvență foarte joasă (VLF), cu o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-6502,33 ms) vs (-47,43 ms) la pacienții lotului II și la pacienții lotului I (-66334,41 ms) vs (-2291,71 ms) la copii lotului II ($p > 0,05$).

Evaluarea dinamică a valorilor medii a parametrilor spectrali (VLF) și (LF) în tratamentul de durată cu bisoprolol la dinamică de 3 luni a înregistrat, la fel, o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-43652,07; -6013,42 ms) vs copii din lotul II (-3077,73; -71,33 ms) ($p > 0,05$), ce denotă o tendință spre scădere a predominării activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții din lotul I.

Raportul LF/HF, considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, a prezentat valori medii cu o micșorare la dinamică de o lună (-1,34±0,84) vs (-0,08±0,11) la copiii lotului II ($p > 0,05$). Terapia de 3 luni a semnalat o micșorare a valorilor medii a raportului LF/HF la copii lotului I (-0,44±0,78) vs (-0,03±0,05) la copii lotului II în comparație cu nivelul inițial ce reprezintă o expresie a balanței sistemului nervos vegetativ simpatic-parasimpatic.

Datele prezentate au permis să se constate în urma analizei spectrale a VRC la pacienții cu PVM și TFC după o lună și 3 luni de tratament o reducere mai importantă a valorilor medii a parametrilor spectrali ce caracterizează activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic la copii lotului I. Acțiunea

bisoprololului asupra parametrilor spectrali ai VRC poate fi explicată prin blocarea receptorilor β adrenergici ce contribuie la blocarea acțiunii sistemului nervos vegetativ simpatic și activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Astfel, rezultatele determinate au permis să se constate că bisoprololul a semnalat modificări benefice asupra blocării activității sistemului nervos vegetativ simpatic și a contribuit la activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Toate acestea induc ipoteza că bisoprololul administrat în doză uzuală de 1,25-2,5 mg/zi o priză în tratamentul de durată, poate fi utilizat la pacienții cu PVM simptomatic în asociere cu tonusul vegetativ inițial simpaticotonie și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonie.

CONCLUZII

Grupul de pacienți cu prolaps de valvă mitrală care urma să fie monitorizat subcurativ s-a format din copiii cu tonus vegetativ inițial simpaticotonic și o reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, ce au manifestat dureri precordiale în 90,0%, palpitații în 88,0% și iregularitatea ritmului cardiac în orele matinale în 74,0% din cazuri.

Analiza în timp real a parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală simptomatic în tratamentul de durată cu bisoprolol a semnalat modificări în dinamică la o lună și 3 luni: micșorarea parametrului SDNN (-6,60; -4,89) în lotul placebo vs (-1,48; -4,15) la pacienții cu bisoprolol ($p > 0,05$); creșterea parametrului PNN50 în lotul bisoprolol (6,42; 3,87) vs o scădere (-0,40; -1,28) în lotul placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Aprecierea parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac la 1 lună și la 3 luni de medicație cu bisoprolol a constatat o oarecare reducere a valorilor medii ai parametrilor spectrali LF (-6502,33 ms; -6013,42 ms) vs (-47,43 ms; -71,33 ms) comparativ cu pacienții lotului placebo ($p > 0,05$), precum și a valorilor medii ale VLF la pacienții medicați cu bisoprolol (-66334,41 ms; -43652,57 ms) vs (-2291,71 ms; -3077,53 ms) față de lotul placebo ($p > 0,05$).

Therapeutical effect of bisoprolol on the heart rate variability in children with mitral valve prolapse

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

*State Medical and Pharmaceutical University „N. Testemițanu”,
Department of Pediatrics, Chișinău, Moldova*

ABSTRACT

The following research was made upon 50 children, age between 7 and 18 years, with mitral valve prolapse (MVP) of I and II stage: the first research group includes 30 children (average age 12.93 ± 0.52 years) that have been administered bisoprolol with the average dose $1.25-2.5 \text{ mg}/24 \text{ h}$ and the second research group, (average dose 13.55 ± 0.60 years) that received placebo.

The research results revealed that the mitral valve prolapse has been associated with different symptoms as cardiac pains (90%) and palpitation (88%). The action of bisoprolol on the parameters of heart rate variability has been established by the decreased value of the statistics and spectral indexes that show the activity of the sympathetic vegetative nervous system. The bisoprolol can be recommended to children with symptomatic MVP while being a cardioselective remedie with a high selectivity index (1:75).

Key words: bisoprolol, heart rate variability, mitral valve prolapse

INTRODUCTION

The heart rate variability represents the measure of variation between two heart beats, that is being estimated by QRS complexes, ECG tracks evaluated in 24h by monitoring.

The goal of home ECG monitoring in children is to establish the symptoms that reveal an arrhythmia, also establish the risk of cardiac disturbance and also evaluation of cardiac heart rate after pharmacological treatment (2-4).

There are two methods of heart rate variability analysis: time domain analysis and frequency domain analysis, with the same importance (4,5).

The time domain analysis is determined by measuring two normal successive QRS complexes and than calculating the average heart frequency, the difference between the shortest and the longest NN sequence, difference between night and day heart frequency.

The analysis frequency domain offers information about distribution of frequency function power. Spectrum appreciation of RR variability sequence makes possible a qualitative evaluation of vagus impulse influence on heart rate, showing the activity of sympathetic nervous system (2). Spectrum analysis allows us to evaluate the vegetative modulation of the heart beat. This can be achieved by a fast transform Fourier in order to separate RR sequence into frequency bands.

According to the recommendations of the Work Group nr.4 of the American Colledge of Cardiologists about problems of hypertrophic cardiomyopathy and other types, MVP, myocarditis and Mar-

phan syndrome from 2005, the use of beta blockers is indicated in patients with MVP and associated moderate tachyarrhythmias, increased adrenergic symptoms and retrosternal pain, anxiety and fatigue (6).

The Work Group nr. 4 of the American Colledge of Cardiologists revealed that the use of β -blockers in cardiovascular diseases is indicated in supraventricular rhythm disturbances (7).

RESEARCH GOAL

Appreciation of selective beta-blocker remedie (bisoprolol) on statistic and spectral parameters of heart rate variability in children with mitral valve prolapse (MVP).

MATERIALS AND METHODS

The research was done upon 50 children, age between 7 and 18 years, with MVP of I and II stage, hospitalized in cardiology department, during 2008-2010, primary consult, with the following complains: heart pain, palpitation, irregular heart beat, fatigue, vegetative disturbances (sweating, cold extremities, labile mood, anxiety, excitability).

The criterias of treatment where the following: MVP presence stage I and II, vegetative tonus, sympathetic tonus and hypersympatic vegetative reactivity, supraventricular extrasistoly and ventricular on Holter ECG 24 h monitoring. The parents of patients signed an agreement before the research. Two research groups have been formed: I group out

of 30 children (average age 12.93 ± 0.52 years) that have been administrated bisoprolol in usual dosage of 1.25-2.5/mg/24 h and II research group, (average age 13.55 ± 0.60 year) that received placebo. As placebo were used identical pills as shape, packages specially designed by Î.M. „Farmaco” S.A. The patients have undergone a primary exam at 1 month and than 3 months. Primary and secondary visit included anamnesis, standart clinical exam, ECG, ECOCG with colored Doppler, monitoring Holter ECG 24 h with heart rate variability evaluation and home automatic monitoring of BP in 24 h. The monitoring of patients during the stage of treatment included also the secondary effect evaluation. We can mention that after a month in a patient from the I research group the treatment has been changed by including cordaron (due to the fact of heart beat disturbances that have appeared and hemodinamic changes), one patient stoped receiving the treatment of an unknown reason and one patient didn't come at the later visits. This way in the I research group (children under bisoprolol) after a month 27 children have been evaluated, after 3 months – 27 children. In the placebo group after a month 19 children have been evaluated (one of patients has been taken out due to the lack of compliance), after 3 months – 19 children. So that at the end 46 children have finished the research.

The patients from the research have been divided into three groups according to the age. This way, group I with children between 7-10 years – 11 (22.0%) children, II group 11-14 years – 16 (32.0%) children and III group patients in late pubertary stage 15-18 years – 23 (46.0%) (Figure 1).

The analysis of children in the research group according to age division determined the prevalence

of 15-18 years children in 23 (46.0%) cases, and prevalence in the II group (placebo) of 12 (60.0%) children, with no evident age difference between the groups ($p > 0.05$). The research group with MVP included 30 boys (60.0%) and 20 (40.0%) girls. The sex division revealed some peculiarities (Figure 2).

While analysing the sex of patients we may determine that there were more boys – 16 (53.3%) in the I research group (bisoprolol) and 14 (70.0%) in the II research group (placebo), with small statistic differences ($p > 0.05$).

From the start all the children from the research groups with the diagnose of MVP presented heart pains acuse (children with sympathetic tonus and hypersympathic tonus) (90.0%) The pain was of a sharp feature, with the duration of 10-20 minutes, while other factors were associated (emotion, physical effort, hyperventilation, pain without effort) in (80.0%). In 38.0% the pains were without irradiation. Also palpitations were present. So that we have detected palpitations in 88.0% case with a duration of 20-30 minutes in 43.0% cases. Also we have noticed irregularities of heart beat mostly in the morning 37 (74.0%) children.

The heart rate variability (HRV), determines the variation between two heart beats. It has been revealed by analysis of sequent QRS complexes and also by analysing the time domain with statistic parameters appreciation: SDNN = average standart deviation of normal R-R sequences in 24 h and pNN50 = % of neighbour sequences R-R that differ with more than 50 ms, in 24 h (2). The initial parameters of HRV is shown in the Tabel 1.

Statistic parameters of time domain of HRV (SDNN și PNN 50) appreciated initially in two research groups didn't differ a lot ($p > 0.05$).

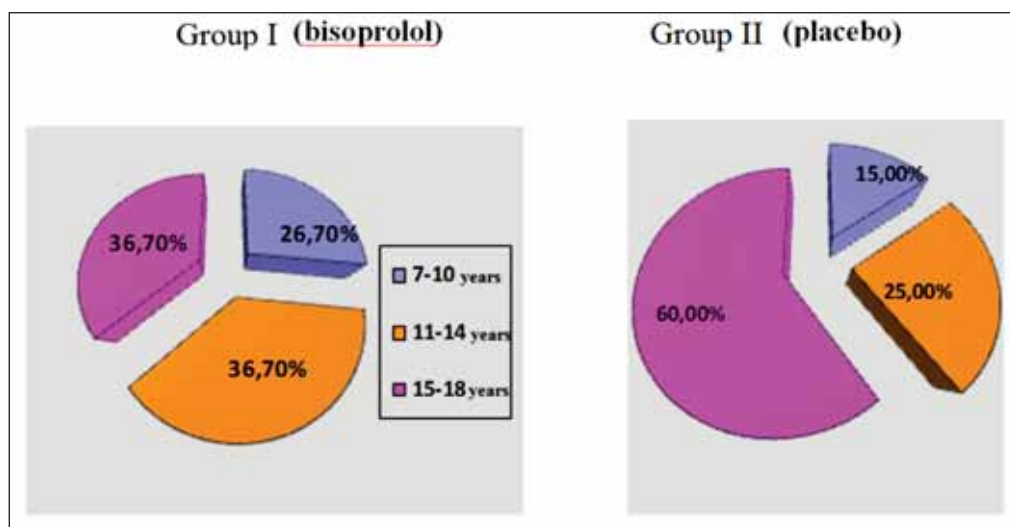


FIGURE 1. Group division according to age of children with MVP on bisoprolol

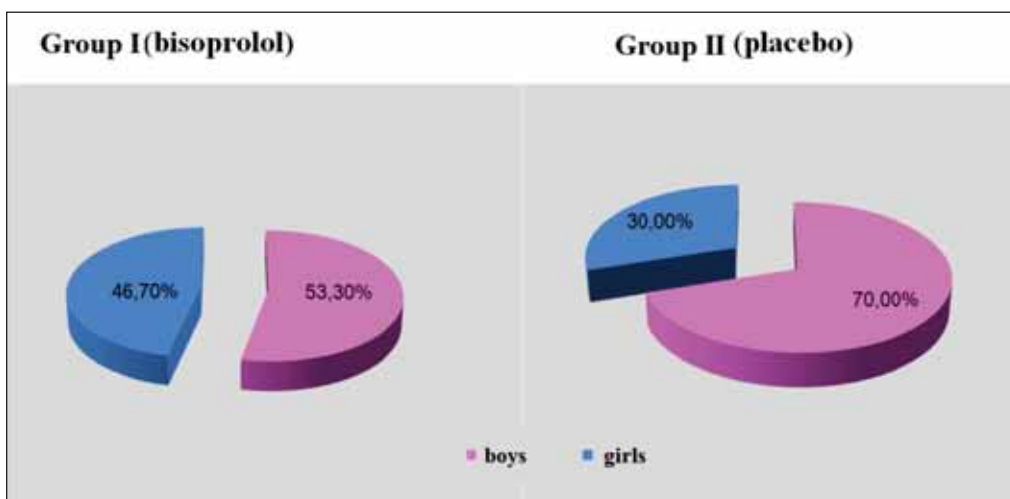


FIGURE 2. Division of children by sex into research groups

TABLE 1. Statistic parameters dynamics of heart rate variability while long time treatment with bisoprolol in patients with MVP

Parameters		I research group			II research group			P
		N	M	m	N	M	m	
SDNN, Ms	initially	30	156.1	6.98	20	182.75	11.6	>0.05
	1 month	27	155.41	6.93	20	176.15	11.02	>0.05
	3 month	27	152.74	6.71	19	178.84	11.68	>0.05
	Δ i-1	27	-1.48	3.96	20	-6.60	5.36	>0.05
	Δ i-3	27	-4.15	5.63	19	-4.89	5.48	>0.05
PNN50, %	initially	30	20.32	2.33	20	27.01	3.0	>0.05
	1 month	27	27.31	2.79	20	26.6	2.95	>0.05
	3 month	27	24.76	2.48	19	26.14	2.98	>0.05
	Δ i-1	27	6.42**	1.85	20	-0.40	0.67	<0.01
	Δ i-3	27	3.87	2.44	19	-1.28	0.65	<0.05

The action of bisoprolol after one month and three months upon SDNN parameters, represents the world estimator of HRV shows a decrease that is more evident while comparing with the initial values of children from the II research group (-6.60; -4.89) vs children from the I research group (-1.48; -4.15), the difference between the initial level of SDNN in the research groups was quite discreet ($p > 0.05$).

Evaluation of statistic parameters in real time PNN50 in dynamics after a month and 3 months by treating with bisoprolol showed a growth while comparing with the initial results from the I group (6.42; 3.87) vs a decrease at patients from the II group (-0.40; -1.28) on placebo ($p < 0.01$; $p < 0.05$).

This way according to the datas of time domain analysis we determined an increase of the statistic parameters in 24 h. After administrating bisoprolol in patients from the I research group PNN50, we were unable to detect decreased average level of statistic SDNN parameters comparing with the initial datas in the I research group.

Long term therapy with bisoprolol showed good results upon the activities of the parasympathic vegetative nervous system and decreased activity of the symphatic system in patients with MVP.

We have completed the research by evaluating the heart beat rate through spectral analysis of vegetative modulation of heart beat by *Fourier* rapid changing of RR sequences in bands of high frequency (HF), low (LF), very low (VLF) and ratio LF/HF.

The spectral analysis of HRV revealed a higher incidence of low frequency (LF) and very low frequency (VLF) bands in patients with symptomatic MVP that explains the activity of the sympatic nervous system.

Long term therapy with bisoprolol showed better results in a month of average values of low frequency bands (LF) and very low frequency bands (VLF) with an insignificant decrease in patients of the I research group (-6502.33 ms) vs (-47.43 ms) from the II research group also results of the I group (-66334.41 ms) vs (-2291.71 ms) II group ($p > 0.05$).

Evaluation of average values of spectral parameters (VLF) and (LF) in long term treatment with bisoprolol in 3 months showed an insignificant decrease in I group patients (-43652.07; -6013.42 ms) vs patients from the II group (-3077.73; -71.33 ms) ($p>0.05$), revealing a decreased activity of the sympathetic nervous system in I group patients.

Ratio LF/HF considered as being a parameter of sympathetic- vagal equilibrium, presented decreased average value after a month (-1.34 ± 0.84) vs (-0.08 ± 0.11) patients from the II group ($p>0.05$). After 3 months was established a decreased average value of LF/HF ratio in children from the I group (-0.44 ± 0.78) vs (-0.03 ± 0.05) children from the II group that represents a balance between sympathetic and parasympathic system.

The datas of the spectral analysis allowed to establish an important decrease of average parameters in children with MVP after a month and three. The action of bisoprolol on HRV spectral parameters has been explained by blockage of the β adrenergic receptors that block the action of the sympathetic nervous system and activation of the parasympathic system.

The results showed that bisoprolol showed good modifications upon blockage of the sympathetic nervous system and activation of the parasympathic system.

All of the above mentioned reveal that treatment with bisoprolol 1.25-2.5 mg/per day in long term

treatment can be used in patients with MVP associated with initial vegetative sympathetic tonus and hypersympathic tonus.

CONCLUSIONS

The research groups were formed from patients with MVP with vegetative sympathetic tonus and hypersympathic reactivity with heart pains 90.0%, palpitations in 88,0% and irregular heart beats in the morning 74,0% cases.

The analysis of statistic parameters of heart beat variability in patients with MVP in long term treatment with bisoprolol showed a change in results in 1 and 3 months: decreased levels of SDNN (-6.60; -4.89) in the placebo group vs (-1.48; -4.15) patients on bisoprolol ($p>0.05$); increased PNN50 in the bisoprolol group (6.42; 3.87) vs a decreased value in the (-0.40; -1.28) placebo group ($p<0.01$; $p<0.05$).

Spectral parameters appreciation of heart rate variability in a month and 3 months while bisoprolol treatment showed a decreased value of parameters LF (-6,502.33 ms; -6,013.42 ms) vs (-47.43 ms; -71.33 ms) comparing with placebo group ($p>0.05$) and parameters VLF levels in patients on bisoprolol (-66,334.41 ms; -43,652.57 ms) vs (-2,291.71 ms; -3,077.53 ms) the placebo group ($p>0.05$).

REFERENCES

1. Akutsu Y. et al. – The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. In: *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, vol. 50(1), p. 61-67
2. Camm J. et al. – Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Eur. Heart J*, 1996, vol. 17, p. 353-381.
3. Makimbetova C. – Variability of vegetative regulation of childhood cardiac rhythm during high altitude adaptation. In: German Medical Science. 33rd International Congress on Electrocardiology, Cologne, 28.06.-01.07.2006, Düsseldorf, Köln, 2007, vol. 6, p. 145.
4. Priori S. et al. – Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. In: *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, p. 1374- 1450.
5. Slobodskaya E., Tataurov Y. – Autonomic Cardiac Rhythm Regulation and Temperament in Infancy. In: *Human Physiology*, 2001, vol. 27(2), p. 205-209.
6. Task Force 4 – HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome Barry J. Maron, MD, FACC, Chair, Michael J. Ackerman, MD, PhD, FACC, Rick A. Nishimura, MD, FACC, Reed E. Pyeritz, MD, PhD, Jeffrey A. Towbin, MD, FACC and James E. Udelson, MD, FACC, *J Am Coll Cardiol*. 2005, vol. 45, p. 1340-1345
7. The Task Force on Beta – Blockers of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004, vol. 25, p. 1341-1362