

## РОЛЬ РИТМОКАРДИОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ АРИТМОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ 1 И 2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Сафронова Э.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: [safronova68@rambler.ru](mailto:safronova68@rambler.ru)

В настоящей работе проведено исследование воздействия изосорбида мононитрата (ИСМН) на сердечный ритм и проводимость методом ритмокардиографии (РКГ) с одновременным снятием электрокардиограммы (ЭКГ) у пациентов со стабильной стенокардией (Ст) 1 и 2 функциональных классов (ФК) как в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), так и без нее. Было показано, что ИСМН оказывает неоднозначное действие на сердечный ритм: среди больных с Ст 1 и 2 ФК повышалось число пациентов с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭС) 1 и 2 градации по Лауну при снижении таковых с ЖЭС 3 градации, увеличилось число пациентов с единичными суправентрикулярными экстрасистолами (СВЭ). Более чем в 2 раза возросло количество лиц с дисфункцией синоатриального узла (ДФСАУ). Среди больных с Ст 1 и 2 ФК ГБ после приема ИСМН уменьшилось число пациентов с ЖЭС 1 и 2 градации по Лауну, но в то же время у этих лиц возросло количество ЖЭС. Суммарное число СВЭ снизилось после ИСМН в данной группе больных. Число пациентов с ДФСАН после ИСМН возросло почти в 3 раза в сравнении с исходным состоянием. В приведенном примере усиление ДФСАН в пробе с субмаксимальной физической нагрузкой произошло на фоне усиления гуморально-метаболической регуляции при оценке вариабельности сердечного ритма. Таким образом, метод РКГ позволяет прогнозировать и выявлять аритмогенное действие органических нитратов.

Ключевые слова: аритмогенное действие, изосорбида мононитрат (ИСМН), стенокардия напряжения, вариабельность сердечного ритма.

## ROLE OF RHYTHMOCARDIOGRAPHY IN IDENTIFYING ARRHYTHMOGENIC EFFECT ISOSORBIDE MONONITRATE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA 1 AND 2 FUNCTIONAL CLASSES

Safronova E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, ul. Thieves, 64), e-mail: [safronova68@rambler.ru](mailto:safronova68@rambler.ru)

In this paper the effects of isosorbide mononitrate (ISMN) on cardiac rhythm and conduction method rhythmocardiography (RCG) with simultaneous electrocardiogram (ECG) in patients with stable angina (Sa) 1 and 2 functional classes (FC) in combination with hypertension (HD), and without it. It was shown that ISMN has an ambiguous effect on heart rate: patients with Sa 1 and 2 FC increases the number of patients with ventricular extrasystoles (VES) 1 and 2 grades on lawn while reducing those with VES 3 grades, the number of patients with isolated supraventricular extrasystoles (SVE). More than 2-fold increase in the number of people with the sinoatrial node dysfunction (DFSAN). Among patients with Sa 1 and 2 FC HD after taking ISMN decreased the number of patients with VES 1 and 2 grades on lawn, but at the same time, the increase in the number of these individuals VES. The total number SVE decreased after ISMN in this group of patients. The number of patients with DFSAN after ISMN has nearly three times as compared to baseline. In the example in the sample increased DFSAN with submaximal exercise occurred despite the rise of humoral-metabolic regulation in the evaluation of heart rate variability. Thus, the RCG method can detect the predict and identify arrhythmogenic effect of organic nitrates.

Keywords: arrhythmogenic action of isosorbide mononitrate (ISMN), angina, heart rate variability.

Введение. В клинических рекомендациях [4] применение длительно действующих нитратов при лечении Ст показано в качестве начальной терапии для снижения симптомов стенокардии в случаях, когда В-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) противопоказаны (уровень доказательности В) или вызывают неприемлемые побочные эффекты (уровень доказательности С), а также при использовании в комбинации с  $\beta$ -АБ в случае

неэффективности начальной терапии  $\beta$ -АБ (уровень доказательности В) [2; 3]. До конца не изучено аритмогенное действие органических нитратов, что и определяет актуальность проводимого исследования.

Цель исследования: выявить с помощью метода ритмокардиографии (РКГ) воздействие изосорбида мононитрата (ИСМН) на нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости у пациентов со стабильной стенокардией (Ст) 1 и 2 функциональных классов (ФК) как в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), так и без нее.

Материалы и методы. Обследованы 279 мужчин со Ст 1 и 2 ФК, из них Ст 1 и 2 ФК без ГБ отмечалась у 85 больных (средний возраст  $53,1 \pm 5,66$  года), Ст 1 и 2 ФК ГБ ( $54,5 \pm 5,2$ ) – у всех прочих. Перенесли инфаркт миокарда 45 человек, 23 из них проводилось аортокоронарное шунтирование. Всем проводились электрокардиография (ЭКГ), доплерэхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. Кроме стандартных методов, использовался метод РКГ высокого разрешения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца. Регистрация и анализ variability сердечного ритма (ВСР) осуществлялись в коротких записях (300 интервалов) с точностью в 1000 Гц, то есть до 1 мсек. Синхронно с РКГ на экране регистрировалась ЭКГ с возможностью сохранения 5 её фрагментов для детального анализа. В основе метода – оценка периферической вегетативной постганглионарной симпато-парасимпатической регуляции пейсмекерной активности синоатриального узла (САУ) и влияния на нее гуморально-метаболической среды. ВСР исследовалась исходно лёжа и в 4-х пробах. В стационарной части РКГ выделялись статистические показатели: средний интервал RR, среднеквадратические отклонения амплитуд всех – гуморальных, симпатических и парасимпатических волн ВСР –  $\sigma_{RR}$ ,  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ . В частотном анализе определялось соотношение  $\sigma_l\%$ ,  $\sigma_m\%$ ,  $\sigma_s\%$  (VLF%, LF%, HF%) [1; 7]. Проводили регистрацию РКГ до и через 1,5 часа после приема 20 мг ИСМН - моносана. Значения РКГ регистрировались утром до приема основной терапии (ацетилсалициловая кислота 0,125 г в сутки,  $\beta$ -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные влияния ИСМН на НРС и проводимости у пациентов с Ст 1 и 2 ФК: увеличилось лиц с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭС) 1 и 2 градации по Лауну, в большей степени в пробе с физической нагрузкой (ФН) –  $PWC_{120}$ , но в то же время после приема ИСМН исчезли политопные ЖЭС, что является благоприятным ЭКГ-признаком. После ИСМН в 2 раза повысилось число единичных суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ), но не были зарегистрированы парные СВЭ. Число больных с миграцией водителя ритма по предсердиям

(МВРП) осталось прежним, в 2 раза выросло количество пациентов Ст 1 и 2 ФК с дисфункцией синоатриального узла (ДФСАУ).

Таблица 1 – Фармакодинамика нарушений сердечного ритма до и после приема ИСМН у пациентов Ст 1 и 2 ФК (n=85)

| Нарушения сердечного ритма | Общее количество больных с НРС до и после ИСМН |             | Количество нарушений ритма в абсолютных величинах до и после ИСМН |       |                               |       |                   |       |                                      |       |   |       |
|----------------------------|--|-------------|---|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|--------------------------------------|-------|---|-------|
|                            |  |             | рh – фоновая проба  |       | Vm – проба Вальсальвы-Бюркера |       | рА – проба Ашнера |       | Аор – активная ортостатическая проба |       | PWC <sub>120</sub> проба с субмаксимальной ФН |       |
|                            | до   | после       | до  | после | до                            | после | до                | после | до                                   | после | до  | после |
| ЖЭС 1-2 градации по Лауну  | 11 (12,94%)                                    | 22 (25,88%) | 4   | 4     | 7                             | 11    | -                 | 15    | 4                                    | -     | 4   | 19    |
| 3 градации                 | 4 (4,71%)                                      | -           | -   | -     | -                             | -     | -                 | -     | -                                    | -     | 11  | -     |
| СВЭ                        | 11 (12,94%)                                    | 26 (30,59%) | 4   | -     | -                             | 7     | 4                 | 11    | 4                                    | 7     | -   | 11    |
| СВЭ парные                 | 4 (4,71%)                                      | -           | -   | -     | -                             | -     | -                 | -     | 4                                    | -     | -   | -     |
| МВРП                       | 11 (12,94%)                                    | 11 (12,94%) | 4   | 4     | 7                             | 7     | 7                 | 11    | 4                                    | -     | 4   | 7     |
| ДФСАУ                      | 15 (17,65%)                                    | 33 (38,82%) | 15  | 7     | 7                             | 7     | 7                 | 19    | 7                                    | 15    | 11  | 22    |

В таблице 2 представлены данные воздействия ИСМН на НРС и проводимости у пациентов Ст 1 и 2 ФК ГБ. Положительными моментами является: уменьшение числа больных с ЖЭС 1-2 градации по Лауну, исчезновение ЖЭС 4 градации, парных СВЭ, уменьшение количества лиц с групповыми СВЭ, с МВРП. Отрицательные моменты: возрастание числа пациентов с политопными ЖЭС, с единичными СВЭ, с ДФСАУ. В большей степени произошло уменьшение ДФСАУ в рh, Vm и PWC<sub>120</sub>. Что касается единичных монотопных ЖЭС, то, несмотря на снижение числа больных с этими НРС под действием ИСМН, у ряда пациентов выросло их количество суммарно с 170 до 301 ЖЭС. Не случайно пролонгированные нитраты рекомендуется использовать у пациентов 1 и 2 ФК только перед предстоящей физической нагрузкой, а не постоянно, хотя и в пробе с ФН, в среднем, возрастает количество ЖЭС и СВЭ под воздействием ИСМН.

На рисунке 1 приведена РКГ и спектрограмма больного Г., 59 лет: снижена общая ВСР преимущественно за счет уменьшения амплитуды парасимпатических волн. Во всех пробах, за исключением PWC<sub>120</sub>, преобладает гуморально-метаболическая регуляция, в Таблица 2 – Фармакодинамика нарушений сердечного ритма до и после приема ИСМН у пациентов Ст 1 и 2 ФК ГБ (n=194)

| Нарушения<br>сердечного<br>ритма | Общее количество<br>больных с НРС до и<br>после ИСМН |                | Количество нарушений ритма и проводимости в абсолютных<br>величинах до и после ИСМН |       |                                      |       |                      |       |  |       |  |       |
|----------------------------------|--|----------------|---|-------|--------------------------------------|-------|----------------------|-------|--|-------|--|-------|
|                                  |  |                | ph –<br>фоновая<br>проба  |       | Vm – проба<br>Вальсальвы<br>-Бюркера |       | pA – проба<br>Ашнера |       | Aop –<br>активная<br>ортостатиче<br>ская проба |       | PWC <sub>120</sub><br>проба с<br>субмакси<br>мальной<br>ФН |       |
|                                  | до   | после          | до  | после | до                                   | после | до                   | после | до   | после | до   | после |
| ЖЭС 1-2<br>градации по<br>Лауну  | 34<br>(17,53%)                                       | 30<br>(15,46%) | 21  | 64    | 30                                   | 94    | 43                   | 58    | 55   | 34    | 21   | 51    |
| 3 градации                       | -  | 6 (3,09%)      | -   | 4     | -                                    | 13    | -                    | 13    | -  | 12    | -  | 11    |
| 4 градации                       | 2 (1,03%)  | -              | -   | -     | -                                    | -     | -                    | -     | 4  | -     | -  | -     |
| СВЭ                              | 40<br>(20,62%)                                       | 47<br>(24,23%) | 72  | 66    | 78                                   | 49    | 47                   | 43    | 49   | 24    | 79   | 77    |
| СВЭ парные                       | 2 (1,03%)  | -              | -   | -     | -                                    | -     | -                    | -     | -  | -     | 2  | -     |
| СВЭ<br>групповые                 | 6 (3,09%)  | 2 (1,03%)      | -   | -     | 6                                    | 6     | -                    | -     | -  | -     | -  | -     |
| МВРП                             | 32<br>(16,49%)                                       | 30<br>(15,46%) | 16  | 9     | 13                                   | 9     | 9                    | 11    | 9  | 7     | 21   | 17    |
| ДФСАУ                            | 6 (3,09%)  | 17 (8,76%)     | -   | 4     | 9                                    | 9     | 2                    | 6     | -  | 4     | 4  | 13    |

PWC<sub>120</sub> – симпатическая. После приема ИСМН (рисунок 2) в PWC<sub>120</sub> возросла доля гуморально-метаболического влияния, снизилась SDNN преимущественно за счет амплитуды парасимпатических волн, на фоне чего усилилась имевшаяся в пробе с физической нагрузкой ДФСАУ, что является неблагоприятным с позиций ВСР и ЭКГ признаком. В Vm, pA, PWC<sub>120</sub> увеличилась VLF%, ph и pA – LF%.

Применение нитратов, по результатам исследований Д.В. Казея, В.Ю. Мареева [5], никак не влияет на количество желудочковых нарушений ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, несмотря на положительный гемодинамический эффект. Редким побочным действием является парадоксальная реакция в ответ на прием нитроглицерина, которая заключается в возникновении брадикардии и гипотонии, чаще развивается тахикардия [6]. В другом исследовании [8] через 15 минут после

сублингвального приема нитроглицерина у 23 пациентов с острым инфарктом миокарда

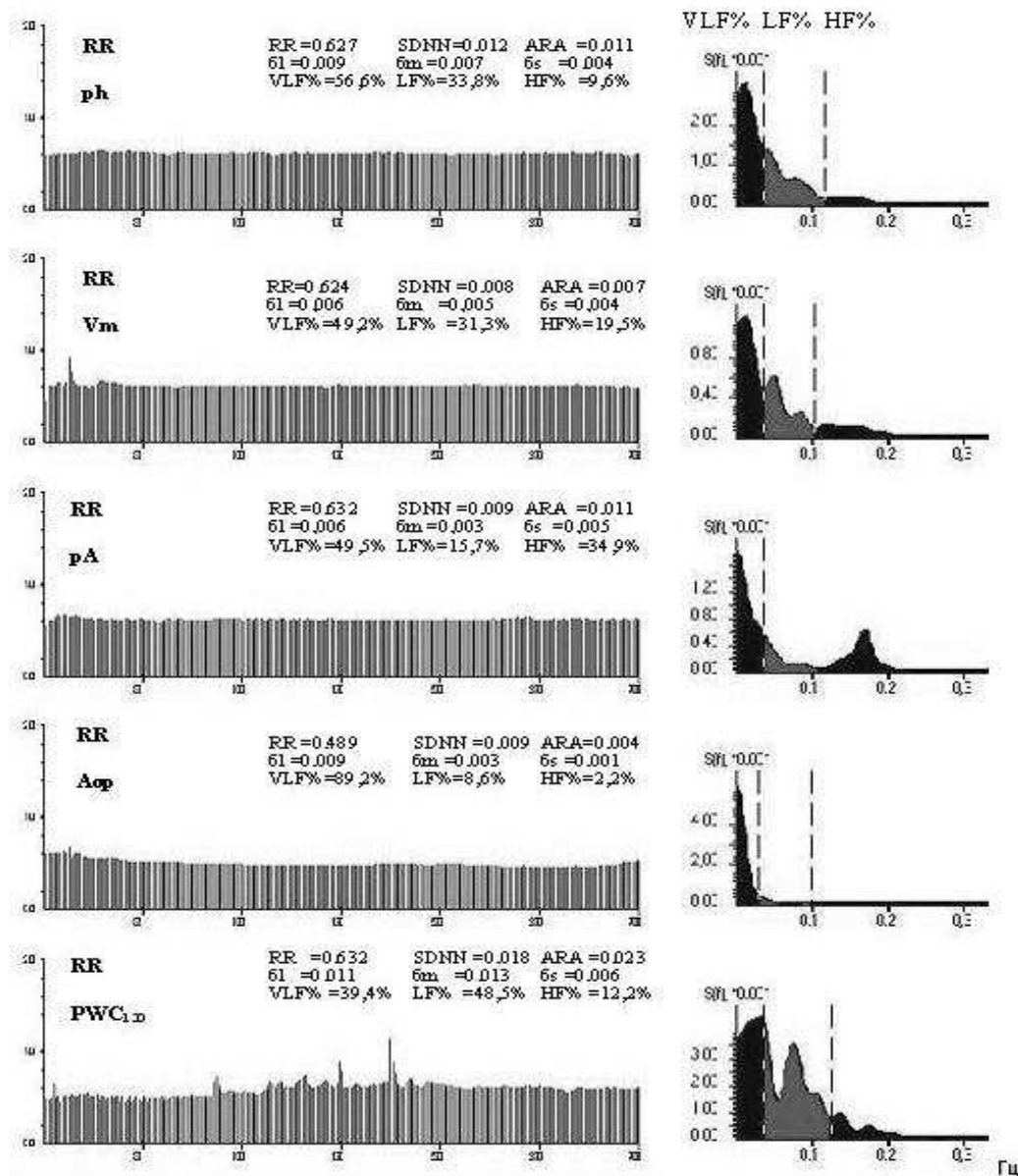


Рисунок 1 - РКГ и спектрограмма больного Г., 59 лет с Ст 2 ФК ГБ до приема ИСМН – в пробе с физической нагрузкой - PWC<sub>120</sub> – имеются проявления дисфункции САУ, во всех пробах снижена общая вариабельность сердечного ритма (SDNN) – в большей степени за счет уменьшения амплитуды парасимпатических волн (6s), преобладает гуморально-метаболическая регуляция (VLF%), в PWC<sub>120</sub> – симпатическая (LF%).

снизилось количество ЖЭС, но через 4 часа после принятия нитроглицерина число ЖЭС вернулось к исходному уровню. По данным нашей работы, ИСМН как представитель группы органических нитратов увеличивал количество ЖЭС и СВЭ, ДФСАУ у больных с Ст 1 и 2 ФК как в сочетании, так и без сопутствующей ГБ.

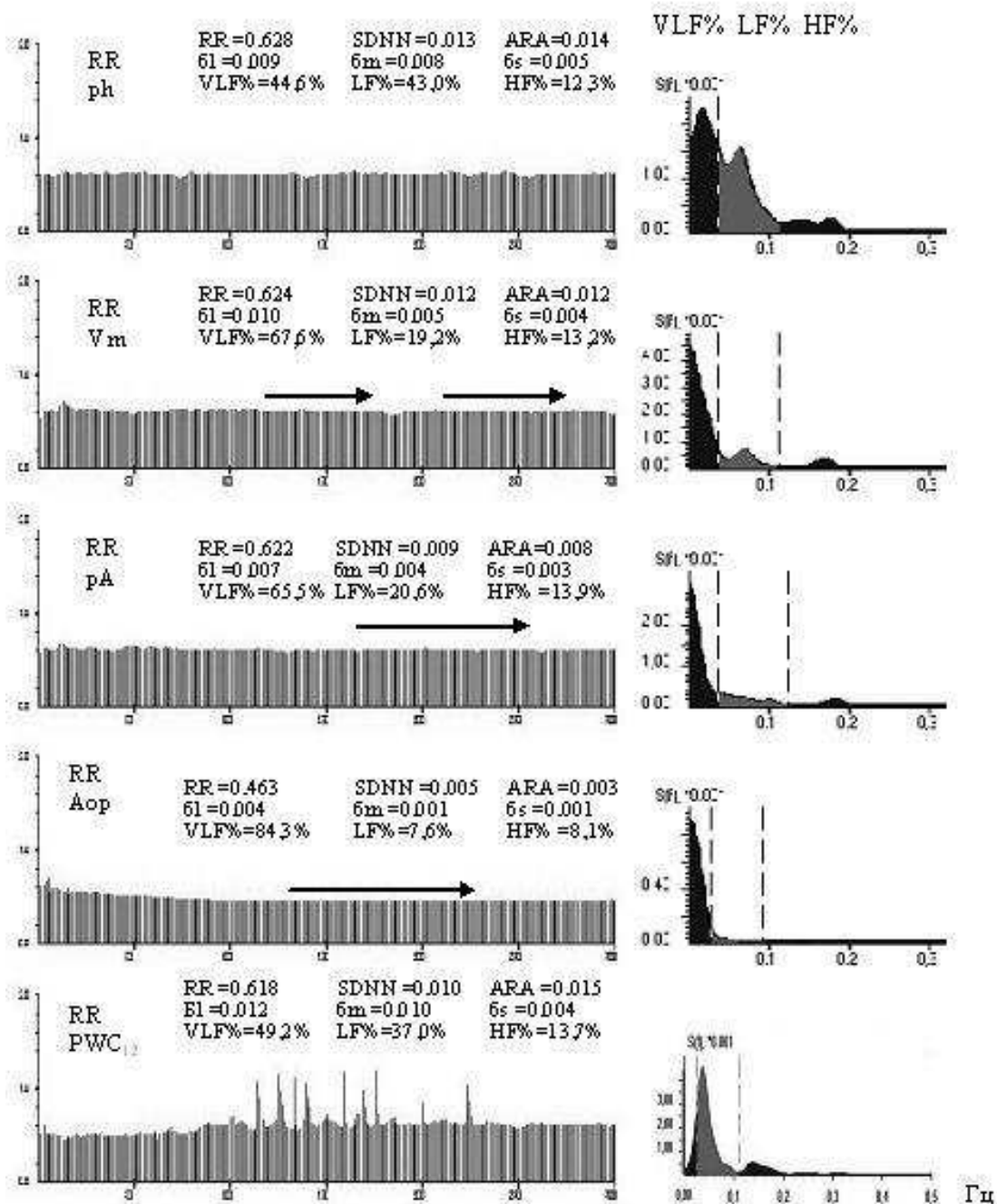


Рисунок 2 – РКГ и спектрограмма больного Г., 59 лет после принятия ИСМН: увеличение ДФСАУ на фоне снижения SDNN за счет преимущественно амплитуды парасимпатических волн, увеличения доли гуморально-метаболического влияния в PWC<sub>120</sub>. Появились эпизоды стабилизации сердечного ритма в Vm, pA, Aop.

На рисунке 3 представлены ЭКГ и РКГ – проба PWC<sub>120</sub> пациента Б., 48 лет с Ст 2 ФК ГБ до приема ИСМН – регистрируется МВРП, альтернация зубца R. На рисунке 4 – ЭКГ и РКГ того же пациента через 1,5 часа после приема 20 мг ИСМН:

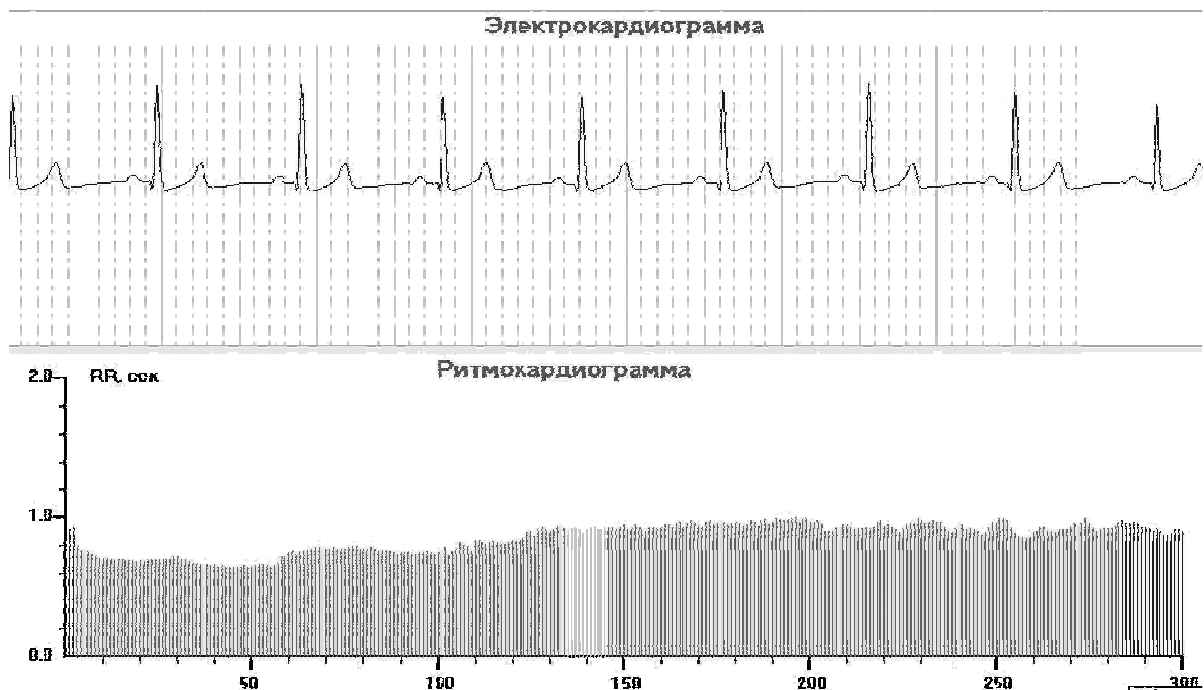


Рисунок 3 – ЭКГ и РКГ больного Б., 48 лет с Ст 2 ФК ГБ до ИСМН

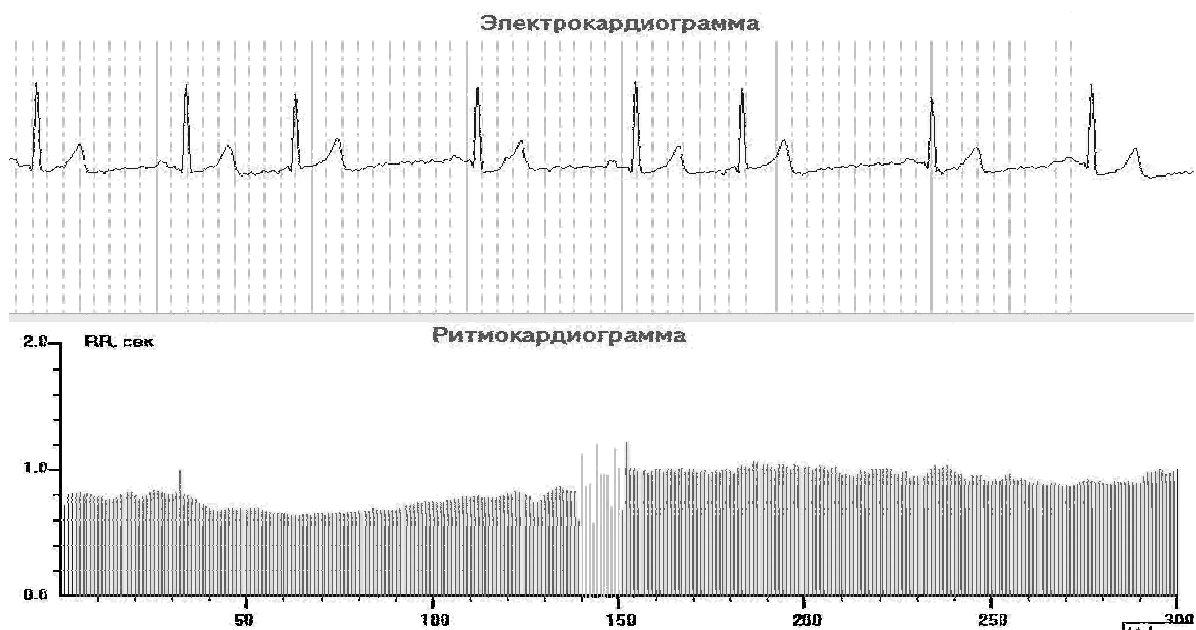


Рисунок 4 – ЭКГ и РКГ того же больного после ИСМН – появились СВЭ.

#### Выводы

1. У пациентов со стабильной стенокардией 1 и 2 функциональных классов как в сочетании, так и без сочетания с гипертонической болезнью изосорбида мононитрат увеличивал суммарное количество желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, а также дисфункцию синоатриального узла.
2. Метод ритмокардиографии позволяет прогнозировать и выявлять нарушения ритма и проводимости у больных со стабильной стенокардией при приеме органических нитратов, в частности изосорбида мононитрата.

## Список литературы

1. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Marek Malik и др.]. – СПб. : АОЗТ «Институт кардиологической техники», 2001. – 64 с.
2. Гиляревский С.Р. Роль нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 116-125.
3. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (3). – С. 457-462.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – Приложение 4.
5. Казей Д.В., Мареев В.Ю., Мухарлямов Н.М. Влияние изменений гемодинамики на нарушения ритма сердца: опыт длительного внутривенного введения раствора нитроглицерина больным с сердечной недостаточностью // Бюллетень Всесоюзного кардиологического Научного центра. – 1989. – № 2. – С. 20-25.
6. Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 92-96.
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. – Челябинск : Рекпол, 2008. – 136 с.
8. Knoebel S.B., Rasmussen S., Noble R.J. et al. Nitroglycerin and premature ventricular complexes in myocardial infarction // British Heart Journal. – 1975. – № 37. – P. 1064-1068.

### Рецензенты:

Сабирьянов Артур Раисович – д.м.н., профессор, зав. каф. медицинской реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «ЧелГМА» Минздрава России, г. Челябинск.

Давыдова Евгения Владимировна – д.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ЧелГМА» Минздрава России, г. Челябинск.