

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 3 И 4 ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Сафронова Э.А.<sup>1</sup>, Миронова Т.Ф.<sup>1</sup>, Миронов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: [safronova68@rambler.ru](mailto:safronova68@rambler.ru)

В данной статье приведены результаты исследования variability сердечного ритма с помощью метода ритмокардиографии высокого разрешения на аппаратно-программном комплексе «КАП-РК-01-«Микор» с одновременным снятием электрокардиограммы 122 пациентам со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с гипертонической болезнью в возрасте  $58,4 \pm 5,8$  года до и после приема 20 мг изосорбида мононитрата. После приема изосорбида мононитрата увеличилось количество единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, дисфункций синоатриального узла. Под воздействием данного препарата произошло увеличение гуморально-метаболического влияния в активной ортостатической и в пробе с физической нагрузкой, симпатического в фоновой и пробе Ашнера при достоверном снижении парасимпатического воздействия в фоновой и пробе Вальсальвы, что является неблагоприятным признаком, так как в норме парасимпатическая регуляция должна преобладать. Таким образом, у изосорбида динитрата отмечены аритмогенные и периферические вегетативные дисрегулятивные свойства.

Ключевые слова: изосорбида мононитрат, variability сердечного ритма, ритмокардиография, стабильная стенокардия напряжения

## ISOSORBIDE MONONITRATE IMPACT ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS 3 AND 4 FUNCTIONAL CLASSES IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

Safronova E.A.<sup>1</sup>, Mironova T.F.<sup>1</sup>, Mironov V.A.<sup>1</sup>

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

This article presents the results of a study of heart rate variability using the rhythmocardiography high resolution hardware-software complex "CAP -01- RK " Micor "with simultaneous electrocardiogram 122 patients with stable angina pectoris in combination with hypertension at the age of  $58.4 \pm 5.8$  years before and after administration of 20 mg isosorbide mononitrate . After receiving isosorbide mononitrate increased number of single ventricular and supraventricular arrhythmias , sinoatrial node dysfunction . Under the influence of this drug was an increase in humoral- metabolic influence in active orthostatic and physical stress tests , sympathetic in the background and sample Aschner significant decrease in parasympathetic effects in the background and the Valsalva maneuver , which is an unfavorable sign as normal parasympathetic regulation should prevail . Thus, isosorbide dinitrate marked arrhythmogenic and peripheral autonomic dysregulation properties.

Keywords: isosorbide mononitrate, heart rate variability, rhythmocardiography, stable exertional angina.

Введение. Главной причиной каждого второго смертельного исхода в странах Евросоюза во взрослой популяции населения являются ССЗ, а летальность от них составляет более 1,9 млн. в год [4]. По прогнозам, к 2030 году может умереть примерно 23,3 миллиона человек от ССЗ [7]. В мире среди 9,4 миллиона ежегодных случаев смерти, обусловленных артериальной гипертензией, 51% умирает вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 45% летальных исходов связано с ИБС [5]. Наиболее частой формой ИБС является стабильная стенокардия напряжения (СтСт). Согласно рекомендациям по лечению СтСт при 3 и 4 функциональных классов (ФК) для профилактики приступов стено-

кардии используются длительно действующие органические нитраты (ОН), в частности, изосорбида мононитрат (ИСМН). При СтСт снижена общая вариабельность сердечного ритма (ВСР), преобладает гуморально-метаболическая регуляция при уменьшении симпатопарасимпатической. До конца не изучено воздействие ОН на ВСР, что и определяет актуальность проводимого исследования.

Цель исследования: изучить воздействие ИСМН на ВСР у пациентов со СтСт 3 и 4 ФК и гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Обследовано 122 больных со СтСт 3 и 4 ФК ГБ. Диагноз СтСт был поставлен в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению СтСт 2008 года. Средний возраст пациентов составил  $58,4 \pm 5,8$  года. Помимо общеклинических, лабораторно-инструментальных методов (липидограмма, суточное мониторирование электрокардиограммы-ЭКГ, велоэргометрия) проводилось ритмокардиографическое исследование на патентованном аппаратно-программном комплексе КАП-ПК-01-«Микор» высокого разрешения. Определялись следующие показатели [1, 8]: RR (NN) – средняя величина межсистолических интервалов, SDNN – среднеквадратическое отклонение (дисперсия) от средне-статистической величины интервалов, рассчитывалась как среднеквадратичное отклонение от средних значений RR. Вычислялись три абсолютных параметра частотных характеристик - среднеквадратического отклонения гуморальных, симпатических и парасимпатических волн -  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$  (в спектральном анализе им сопоставимы VLF, LF, HF), им соответствовали спектральные частотные характеристики - VLF%, LF%, HF%. Периоды стимуляции в пробах: tAB - абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул от исходной точки A в секундах;  $\Delta RR$  - величина максимальной реакции на стимул, выраженная в процентах относительно исхода и секундах; tr - абсолютное время восстановления (в секундах) после действия стимула до 95% величины исходного среднего интервала (в активной ортопробе - до 75 % исходного уровня). Проводились следующие пробы: фоновая (ph) – исходная в положении лежа, проба Вальсальвы-Бюркера (Vm) – с задержкой дыхания на вдохе, проба Ашнера (pA) – надавливание на глазные яблоки с вызыванием глазо-сердечного рефлекса, активная ортостатическая проба (Aop), проба с физической нагрузкой (ФН) - PWC<sub>120</sub>. Параллельно с РКГ регистрировалась ЭКГ, что позволило выявить у исследуемых пациентов нарушения ритма сердца (НРС).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы прикладной статистики Statplus 2009-2012.

Результаты исследования. У больных со СтСт 3 и 4 ФК ГБ до ИСМН отмечались эпизоды стабилизации сердечного ритма в ph: у 31 пациента (25,41%) средней продолжительностью 13,125 с, после ИСМН – у 61 больного (50%) средней продолжительностью 10,714 с;

в Vm: до ИСМН у 35 (28,69%) длительностью, в среднем, 10,625 с, после ИСМН у 44 (36,07%) – средней продолжительностью 22,5 с; в рА: до ИСМН у 39 больных (31,97%) – 12,78 с, после – у 45 пациентов (36,89%) – 23,5 с; в Аор у 74 (60,66%) больных – 28,235 с, после ИСМН – у 92 (75,41%) средней продолжительностью до 36,905 с; в PWC<sub>120</sub> – до ИСМН у 39 (31,97%) средней длительностью 17,78 с, после – у 57 (46,72%) – 34,615 с.

В таблице 1 представлен анализ нарушений сердечного ритма (НСР) и проводимости у пациентов группы СтСт 3 и 4 ФК ГБ. Несмотря на то, что число больных с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭС) 1 и 2 градаций практически не изменилось после приема ИСМН, почти вдвое выросло суммарно число единичных монотопных ЖЭС после принятия этого нитрогадилататора: с 189 до 352 ЖЭС. В то же время в 2,5 раза снизилось количество пациентов с политопными ЖЭС, которые прогностически являются более неблагоприятными. Примерно в 1,5 раза возросло число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ), в 2 раза – дисфункций синоатриального узла (ДФСАУ), в то же время снизилась миграция водителя ритма по предсердиям.

Таблица 1 - Нарушения сердечного ритма до и после приема ИСМН у пациентов СтСт 3 и 4 ФК ГБ (n=122)

НСР	Общее количество больных с НРС до и после ИСМН		Количество нарушений ритма в абсолютных величинах до и после ИСМН									
			ph		Vm		рА		Аор		PWC <sub>120</sub>	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ЖЭС 1-2 градаций по Лауну	57 (46,72%)	58 (47,54%)	26	54	26	76	65	87	33	39	39	38
3 градации	13 (10,66%)	5 (4,1%)	12	-	-	13	9	-	21	-	-	-
4 градации	-	1 (0,82%)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
СВЭ	22 (18,032)	31 (25,41%)	9	-	9	5	4	31	9	22	4	17
СВЭ парные	4 (3,28%)	9 (7,38%)	-	-	-	-	8	18	-	-	-	-
МВРП	44 (36,07%)	39 (31,97%)	22	23	17	18	22	31	17	26	3	26
ДФСАУ	8 (6,56%)	17 (13,93%)	2	4	5	9	4	8	5	9	-	4
АВ-блокада 2 степени	2 (1,64%)	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-

На рисунке 1 изображена исходная РКГ в Аор больного 3., 50 лет со СтСт 3 ФК ГБ. В вегетативном спектре преобладала доля гуморально-метаболических влияний - VLF% составлял 77,3%. После приема ИСМН (рисунок 2) появились частые СВЭ – на фоне также

превалирующей гуморально-метаболической регуляции (VLF%=68,1%) и повышения симпатического воздействия – увеличения LF% и  $\sigma_m$ .

#### Электрокардиограмма

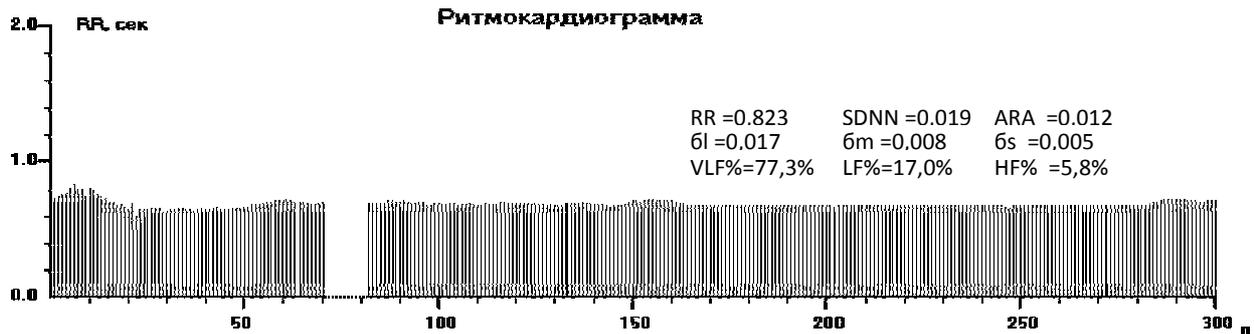


Рисунок 1 - РКГ и ЭКГ больного 3., 50 лет до ИСМН (проба Аор)

#### Электрокардиограмма

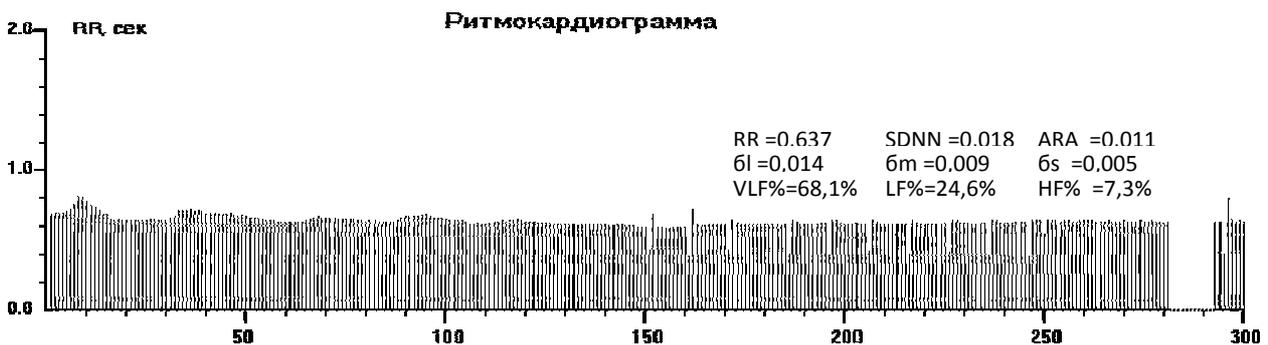


Рисунок 2 - Тот же больной после приема ИСМН – регистрируются частые СВЭ, элементы автономной кардионейропатии (АКНП), несколько увеличилась симпатическая активность

После приема ИСМН в группе пациентов СтСт 3 и 4 ФК ГБ (таблица 2) регистрируются

Таблица 2 - Результаты анализа периферической автономной фармакодинамики ИСМН (разовая доза 20 мг) в парном клинико-фармакологическом тесте в показателях статистического и спектрального анализа ВСР у больных СтСт 3 и 4 ФК ГБ (n<sub>1</sub>=122 – до приема ИСМН – верхняя строка; n<sub>2</sub>=122 – после приема ИСМН – нижняя строка)

Показатели ВСР в сек и %, M±σ, критерий t	ph – исходные данные в покое	Vm – проба Вальсальвы-Бюнкера	pA – проба Ашнера	Aop – активная ортостатическая проба	PWC <sub>120</sub> – проба с суб-максимальной ФН
RR, с - средняя величина межсистолических интервалов	0,872±0,127 0,861±0,164 t=0,491	0,873±0,119 0,856±0,165 t=0,819	0,881±0,118 0,870±0,162 t=0,533	0,783±0,110 0,747±0,148 t=1,944	0,843±0,125 0,836±0,159 t=0,29
SDNN, с - стандартная дисперсия всех волн ВСР	0,019±0,013 0,018±0,010 t=0,499	0,022±0,012 0,024±0,014 t=1,228	0,020±0,011 0,020±0,011 t=0,297	0,020±0,008 0,021±0,013 t=0,397	0,020±0,010 0,023±0,011 t=0,917
ARA, с - величина дыхательной аритмии	0,029±0,017 0,025±0,012 t=1,425	0,024±0,011 0,023±0,011 t=0,714	0,026±0,012 0,025±0,012 t=0,667	0,017±0,008 0,015±0,010 t=0,856	0,025±0,012 0,023±0,011 t=0,539
σI – среднеквадратичное отклонение гуморальных волн ВСР	0,020±0,010 0,019±0,008 t=0,462	0,016±0,010 0,018±0,012 t=1,547	0,018±0,008 0,018±0,012 t=0,022	0,015±0,006 0,017±0,010 t=0,712	0,016±0,008 0,019±0,010 t=0,981
σm - среднеквадратичное отклонение симпатических волн ВСР	0,012±0,008 0,013±0,006 t=0,66	0,011±0,006 0,012±0,006 t=1,175	0,011±0,006 0,014±0,008 t=1,634	0,010±0,006 0,010±0,009 t=0,093	0,010±0,005 0,012±0,007 t=1,83
σs - среднеквадратичное отклонение парасимпатических волн ВСР	0,011±0,006 0,009±0,005 t=2,062*	0,009±0,005 0,008±0,004 t=1,961*	0,010±0,005 0,009±0,004 t=1,995*	0,006±0,003 0,005±0,003 t=2,701*	0,010±0,004 0,009±0,004 t=2,014*
VLF% - доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн ВСР	57,62±16,22 55,93±16,09 t=0,42	52,71±14,91 55,26±19,54 t=0,741	58,02±15,09 53,46±15,43 t=2,373*	61,11±18,05 66,06±14,19 t=2,511*	55,77±17,26 59,36±16,17 t=1,968*
LF% - доля низкочастотных симпатических волн ВСР	20,35±9,00 29,61±12,36 t=2,712*	25,30±14,84 30,87±20,16 t=1,477	22,76±14,39 31,63±13,51 t=2,577*	26,13±12,50 23,97±10,35 t=0,819	21,32±10,84 25,62±12,67 t=0,806
HF% - доля высокочастотных парасимпатических волн ВСР	22,03±15,98 14,46±7,34 t=2,851**	21,99±10,41 13,89±7,76 t=3,287**	19,23±11,11 14,91±11,97 t=1,594	12,78±11,18 9,98±9,83 t=1,858	22,91±10,09 15,03±7,90 t=1,466

Примечание: критерий \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001, \*\*\*\* - p<0,0001, отвергающий гипотезу равенства сравниваемых значений для зависимых выборок

тенденции к уменьшению RR во всех пробах, увеличение SDNN в Vm, Aop, PWC<sub>120</sub> за счет увеличения амплитуды гуморально-метаболических волн (а в Vm и PWC<sub>120</sub> еще и симпатических) при снижении парасимпатических. Произошло снижение HF% за счет сдвига в сторону симпатической регуляции во всех пробах, кроме Aop, а в Vm, Aop и PWC<sub>120</sub> еще и в сторону гуморально-метаболической регуляции, что является неблагоприятным с позиций РКГ фактором, так как в норме парасимпатическая регуляция должна преобладать.

Обсуждение полученных результатов. ИСМН [9] не оказывал существенного влияния на вариабельность сердечного ритма у пациентов с недавним началом стенокардии (в среднем, 3 месяца). В другом исследовании [6] прием ИСМН увеличивал низкочастотную периодику (LF%) и уменьшал высокочастотную (HF%) при приеме ИСМН. В сравнении с ИСМН нитроглицерин (НГ), принятый сублингвально, у больных со СтСт 3 и 4 ФК ГБ способствовал более значимому, чем при приеме ИСМН, перераспределению спектральных характеристик в сторону повышения гуморально-метаболической составляющей (в rh, Vm, Aop), симпатической компоненты – в Vm, pA, PWC<sub>120</sub> при снижении парасимпатической составляющей во всех пробах, статистически значимо в rh, Vm, pA [2]. Следует отметить, что у пациентов со СтСт 1 и 2 ФК ГБ [3] в сопоставлении с больными 3 и 4 ФК ГБ наблюдалось более выраженное статистически достоверное угнетение парасимпатической регуляции под влиянием НГ.

Выводы:

1. Изосорбида мононитрат вызвал увеличение гуморально-метаболического и симпатического при снижении парасимпатического влияния в ряде проб, что является неблагоприятным РКГ-признаком, так как в норме парасимпатическая регуляция должна преобладать.
2. Изосорбида мононитрат оказывал аритмогенное действие. Что проявилось в увеличении количества желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма. А также дисфункций синоатриального узла.
3. Метод ритмокардиографии высокого разрешения может использоваться для оценки вегетативных свойств кардиологических препаратов, в частности. Органических нитратов.

### Список литературы

1. Миронова Т. Ф. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца / Т. Ф. Миронова, В. А. Мионов. – 2-е изд., испр. и доп. – Челябинск, 2008. – 173 с.
2. Сафронова, Э.А. Воздействие нитроглицерина на пейсмекерную активность синусового узла у пациентов с 3-м и 4-м функциональными классами стенокардии / Э.А. Сафронова // Фарматека. – 2013. - № 9 (262). – С. 72-76.

3. Сафронова, Э.А. Влияние нитроглицерина на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией 1 и 2 функциональных классов / Э.А. Сафронова, Т.Ф. Миронова, И.М. Шадрин // Уральский медицинский журнал. – 2013. - №01 (106). – С. 73-77.
4. Шилов А. М. Нитраты в практике врача первичного звена / А. М. Шилов, А. О. Осмия, И. В. Еремина и др. // Трудный пациент. – 2010. – № 11. – С. 4-8.
5. Lim S. S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2224-2260.
6. Longobardi G., Ferrara N., Leosco D. et al. Echo-dipyridamole stress test evaluation of isosorbide-5-mononitrate efficacy and tolerance in patients with coronary heart disease: interplay with sympathetic activity // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 50-55.
7. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3 (11). doi/10.1371/journal.pmed.0030442.
8. 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.
9. Wennerblom B, Lurje L, Westberg S, et al. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris // Cardiology 1998; 89(2):87-93.

**Рецензенты:**

Сабирьянов А.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск.

Сашенков С.Л., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск.