

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 1-ГО И 2-ГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Сафронова Э.А.¹, Григоричева Е.А.¹, Кузин А.И.¹, Харламова У.В.¹, Рябова Л.В.¹, Шамаева Т.Н.¹, Ягофарова А.Ф.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com;

²ГАУЗ Городская клиническая больница № 6, Челябинск

Цель работы - выявить связь между приемом изосорбида мононитрата (ИСМН) и аритмиями у лиц, имеющих в качестве основного заболевания стабильную стенокардию напряжения 1-го и 2-го функциональных классов (СтСт 1 и 2 ФК). В исследование включили 85 мужчин (40-65 лет) с СтСт 1 и 2 ФК. Пациентам данной группы была проведена ритмокардиография (РКГ) с параллельным снятием электрокардиограммы (ЭКГ). Была назначена проба с 20 мг ИСМН перорально, после чего повторно параллельно фиксировались РКГ и ЭКГ, регистрировались желудочковые (ЖЭС) и наджелудочковые экстрасистолы (НЭС) и была выявлена частота их развития. В основном были лица без нарушений ритма в группе до и после пробы с изосорбида мононитратом (моносаном). Мы не зарегистрировали каких-либо различий в появлении единичных ЖЭС и НЭС под воздействием изосорбида мононитрата непарным методом, т.е. при исследовании общей когорты, без учета динамики у каждого отдельно взятого пациента. Изучалась динамика числа ЖЭС и НЭС после приема ИСМН (за 0 принимали отсутствие изменений, за 1 - усугубление аритмий, за 2 - их уменьшение). Принимались во внимание зависимые выборки. Пероральный прием 20 мг ИСМН оказывал разнонаправленное воздействие на желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы: уменьшал число ЖЭС в большинстве вегетативных проб и вызывал рост НЭС. Выводы: 1) изосорбида мононитрат у лиц с СтСт 1 и 2 ФК при приеме внутрь в дозе 20 мг увеличивал число наджелудочковых и уменьшал количество желудочковых экстрасистол в среднем у 8% больных; 2) изосорбида мононитрат увеличивал общую вариабельность сердечного ритма, ответ на раздражители во всех пробах, повышал гуморально-метаболическую и снижал парасимпатическую регуляцию; 3) РКГ-исследование с одновременным снятием ЭКГ до и после приема изосорбида мононитрата у конкретного больного может выявлять его воздействие на ритм сердца.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, нарушения ритма, изосорбида мононитрат, пейсмекерная активность синусового узла, ритмокардиограмма.

EFFECT OF ISOSORBIDE MONONITRATE ON HEART RATE PATIENTS WITH STABLE EXERTIONAL ANGINA OF 1 AND 2 FUNCTIONAL CLASSES

Safronova E.A.¹, Grigoricheva E.A.¹, Kuzin A.I.¹, Kharlamova U.V.¹, Ryabova L.V.¹, Shamaeva T.N.¹, Yagofarova A.F.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com;

²State Municipal Autonomous Healthcare Institution «City Clinical Hospital No. 6», Chelyabinsk

The purpose of the work is to identify the relationship between the intake of isosorbide mononitrate (ISMN) and arrhythmias in persons with stable exertional angina pectoris 1 and 2 functional classes as the main disease (StSt 1 and 2 FC). The study included 85 men (40-65 years old) with StSt 1 and 2 FC. The patients included in this group underwent rhythmocardiography (RKG) with parallel electrocardiogram (ECG) recording. A test was prescribed with 20 mg ISMN orally, after which repeatedly, the RGC and ECG were recorded in parallel, the ventricular (VES) and supraventricular extrasystoles (NES) and the frequency of their development was revealed. There were mostly faces without rhythm disturbances in the group before and after the test with isosorbide mononitrate (monosan). We did not register any differences in the appearance of single VES and NES under the influence of isosorbide mononitrate by the unpaired method, i.e. in the study of the general cohort, without taking into account the dynamics of each individual patient. We studied the dynamics of the number of VES and NES after ISMN (zero changes were taken, 1 - aggravation of arrhythmias, 2 - their decrease). Dependent samples were taken into account. Oral intake of 20 mg ISMN had a multidirectional effect on ventricular and supraventricular extrasystoles: it reduced the number of VEBs in most vegetative tests and caused an increase in NES. Conclusions: 1. Isosorbide mononitrate in persons with StSt 1 and 2 FC when taken orally at a dose of 20 mg increased the

number of supraventricular and decreased the number of ventricular extrasystoles on average, in 8% of patients. 2. Isosorbide mononitrate increased overall heart rate variability, response to stimuli in all tests, increased humoral-metabolic and decreased parasympathetic regulation. 3. RCG study with simultaneous ECG recording before and after isosorbide mononitrate in a specific patient can reveal its effect on the rhythm of the heart.

Keywords: exertional angina, rhythm disturbances, isosorbide mononitrate, pacemaker sinus node activity, rhythmocardiogram.

В клинические стандарты терапии ИБС включены пролонгированные нитропрепараты, в том числе ИСМН. Но в рекомендациях Российского кардиологического общества по лечению хронической ИБС органическим нитратам отводится вторая линия, в отличие от β -адреноблокаторов, статинов, антиагрегантов [1]. Чем же это можно объяснить? В литературных источниках существуют разные точки зрения по этому поводу. Так, например, в исследовании M. Redfield et al. [2] отмечено, что больные, имеющие явления сердечной недостаточности и неизменную фракцию выброса, при приеме мононитрата изосорбида выглядели более пассивными, у них отмечалось снижение качества жизни в сравнении с плацебо. Другие авторы [3] в своем обзоре показали важность короткодействующих органических нитратов при острой ишемической болезни сердца, но использование длительно действующих нитропрепаратов ограничивается развитием эндотелиальной дисфункции и развитием толерантности к действию изосорбида мононитрата, изосорбида динитрата и тетранитрата. Исследованы 1429 японских пациентов с хронической вазоспастической стенокардией: в сравнении с монотерапией антагонистами кальция в качестве антиангинальных препаратов при комбинированной терапии с применением нитратов не улучшается прогноз, напротив, комбинированная терапия с добавлением периферических нитровазодилаторов увеличивает риск кардиологических нежелательных явлений [3].

Всего было включено 14 связанных исследований с участием 26 321 пациента. Не было обнаружено значительных различий в тестовой дистанции 6-минутной ходьбы, времени упражнений и качестве жизни между нитратной и контрольной группами лечения. Также не было различий в смертности от всех причин, частоте аритмий, госпитализации и обострении сердечной недостаточности между этими двумя группами [4].

Одним из моментов, ограничивающих применение нитропрепаратов при ИБС, является их влияние на сердечный ритм. В проспективно исследуемой когорте из 4124 пациентов, перенесших первичную изолированную операцию АКШ, при введении нитратов повышался риск развития фибрилляции предсердий [5].

Проведено исследование влияния лекарственной терапии на исход у пациентов с острым коронарным синдромом в Австралии, которые лечились неинвазивно, т.е. им не проводили коронарную ангиографию и реваскуляризацию в больнице. Существуют убедительные доказательства в пользу назначения двойной антитромбоцитарной терапии, статинов, БАБ, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРАС). Известно, что нитраты,

антагонисты кальция, антиаритмические препараты, дигоксин и диуретики не улучшали исходы у тех, кто имел в анамнезе острый коронарный синдром [6].

С учетом вышеизложенного исследования, изучающие влияние антиангинальных лекарств на нарушения сердечного ритма (НСР) у больных ИБС, следует пролонгировать. Поэтому изучение воздействия ИСМН на сердечный ритм у больных со стенокардией напряжения является актуальным.

Цель работы - выявить связь между приемом изосорбида мононитрата (ИСМН) и аритмиями у лиц, имеющих в качестве основного заболевания стабильную стенокардию напряжения 1-го и 2-го функциональных классов (СтСт 1 и 2 ФК).

Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 85 мужчин (40-65 лет) с СтСт 1 и 2 ФК. Этический комитет ЮУГМУ МЗ РФ (протокол № 9 от 11.09.2006 г.) утвердил данное исследование.

Диагностические критерии включения:

- 1) соответствие критериев стабильной стенокардии клиническим рекомендациям [7];
- 2) возрастной промежуток 40-65 лет;
- 3) мужской пол;
- 4) письменное согласие на исследование каждого пациента.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к применению ИСМН;
- 2) сочетанная патология, изменяющая показатели РКГ;
- 3) женский пол;
- 4) самоотказ от участия в данной исследовательской работе.

Всем пациентам, включенным в исследуемую когорту, кроме ЭКГ, велоэргометрии, эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, применяли ритмокардиографию с параллельным снятием ЭКГ (до приема пролонгированных нитратов). При РКГ- исследовании (аппарат КАП-РК-01-«Микор») и определялись параметры ВСР: RR - продолжительность межсистолических промежутков, SDNN - общая ВСР, амплитуды волн: σ_s - парасимпатических, σ_m - симпатических, σ_l - гуморально-метаболических, доля влияния: VLF% - гуморально-метаболического, LF% - симпатических, HF% - парасимпатических [8, 9]. Также выполнялась электрокардиография с пробами: фоновая (ph) в покое, Вальсальвы-Бюркера (Vm), Ашнера (pA), ортостатическая (Aop), с физической нагрузкой (PWC 120). С целью оценки влияния ИСМН на частоту ЖЭС и НЭС пациент принимал 20 мг ИСМН, спустя 1 ч анализировались нарушения сердечного ритма. Длительность исследования зависела от частоты сердечных сокращений. В каждой пробе регистрировалось 300 кардиоциклов. Если, например, ЧСС 60 в минуту, то продолжительность снятия 1 пробы

составляет 5 мин. Всего 5 проб — примерно 25 мин суммарно проводится исследование до принятия 20 мг ИСМН перорально. Затем еще 5 проб спустя 1 ч после того, как пациент применил данное лекарство (на максимуме его действия). Согласно изученным источникам литературы, среди перечня НСР у пациентов с СтСт 1 и 2 ФК часто регистрировались ЖЭС и НЭС, поэтому анализировали воздействие ИСМН именно на эти нарушения сердечного ритма. Изучалась частота возникновения ЖЭС, НЭС. Средний возраст обследованных пациентов СтСт 1 и 2 ФК составил $53,1 \pm 5,66$ года.

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечалась у 33 (38,46%) больных. Курил 71 (83,78%) человек из 85. Длительность стенокардии составила $4,37 \pm 3,92$ года. Коэффициент атерогенности у обследованных лиц в среднем был $3,96 \pm 1,8$. Все пациенты планоно получали В-адреноблокаторы, антиромботические и липидоснижающие препараты, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

Статистическую обработку проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. Регистрировали: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m) - ($M \pm m$), переменную Стьюдента t с расчетом критерия значимости p. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$. Для категориальных показателей указывали абсолютную частоту (n) и долю (в %). Для сравнения групп применялся критерий Уилкоксона. Для сравнения частот внутри группы использовали одновыборочный критерий χ -квадрат Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 1

ИСМН и частота появления экстрасистол (желудочковых и наджелудочковых)
у лиц с СтСт 1 и 2 ФК

Проба	Число экстрасистол до ИСМН				После ИСМН				p (критерий Уилкоксо на)
	n	A	B	M±m	n	A	B	M±m	
Суправентрикулярные экстрасистолы									
ph	85	0	20	0,280±0,237	85	0	18	0,300±0,217	0,864
Vm	85	0	12	0,210±0,149	85	0	13	0,025±0,162	0,803
pA	85	0	7	0,080±0,081	85	0	10	0,290±0,141	0,016
Aop	85	0	5	0,110±0,064	85	0	5	0,100±0,064	0,564
PWC	85	0	7	0,120±0,084	84	0	14	0,240±0,171	0,083
Вентрикулярные экстрасистолы									
ph	85	0	3	0,110±0,061	85	0	1	0,060±0,025	0,490

Vm	85	0	5	0,150±0,071	85	0	18	0,280±0,214	0,314
pA	85	0	6	0,170±0,102	83	0	13	0,260±0,161	0,443
Aop	85	0	14	0,270±0,168	85	0	4	0,080±0,052	0,341
PWC	84	0	5	0,140±0,077	85	0	5	0,140±0,076	1,000

Примечание: * - критерий Уилкоксона для зависимых выборок

A - минимальное количество экстрасистол

B - максимальное число экстрасистол

Как видно из таблицы 1, в основном были лица без нарушений ритма в группе до и после пробы с изосорбита мононитратом (моносаном). Мы не зарегистрировали каких-либо различий в появлении единичных ЖЭС и НЭС под воздействием изосорбита мононитрата непарным методом, т.е. при исследовании общей когорты, без учета динамики у каждого отдельно взятого пациента.

В таблице 2 дана динамика числа ЖЭС и НЭС после ИСМН (0 - без изменений, 1 - усугубление, 2 - положительная динамика). Изучали зависимые выборки - одних и тех же пациентов до и после ИСМН.

Таблица 2

Динамика экстрасистол (желудочковых и наджелудочковых) под влиянием ИСМН

динамика	ph	Vm	pA	Aop	PWC
Желудочковые экстрасистолы					
Без изменений	78 (91,8%)	75 (88,3%)	77 (90,6%)	76 (89,4%)	78 (91,8%)
усугубление	4 (4,7%)	3 (3,5%)	4 (4,7%)	3 (3,5%)	3 (3,5%)
уменьшение	3 (3,5%)	7 (8,2%)	4 (4,7%)	6 (7,1%)	4 (4,7%)
значимость	p<0,001	p<0,001	P>0,05	p<0,001	p<0,001
Наджелудочковые аритмии					
Без изменений	77 (90,6%)	73 (85,9%)	78 (91,8%)	80 (94,1%)	74 (87,0%)
усугубление	5 (5,9%)	7 (8,2%)	7 (8,2%)	3 (3,5%)	9 (10,6%)
уменьшение	3 (3,5%)	5 (5,9%)	0 (0%)	2 (2,4%)	2 (2,4%)
Значимость, одновыборочный критерий хи-квадрат	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: количество (абс. и в %) пациентов без изменений, с уменьшением или увеличением количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Как видно из 2 таблицы, пероральный прием 20 мг ИСМН оказывал разнонаправленное воздействие на желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы: уменьшал число ЖЭС в

большинстве вегетативных проб и вызывал рост НЭС.

На рисунке 1 проиллюстрирована РКГ больного с параллельно снятой ЭКГ - регистрируются единичные мономорфные ЖЭС - всего 9 в пробе Ашнера. В вегетативном спектре преобладает гуморально-метаболическая составляющая (VLF%) - 61,9%, симпатическая (LF%) занимает 27,5%, парасимпатическая (HF%) - 10,7%. После того как больные принимали 20 мг ИСМН внутрь (рис. 2), регистрируются исчезновение ЖЭС в рА, снижение симпато-парасимпатической регуляции при росте гуморально-метаболической. Вероятно, исчезновение ЖЭС может быть связано с уменьшением симпатической части спектра (с 27,5% до 15,4%).



Рис. 1. Ритмокардиограмма и ЭКГ больного Н., 55 лет до приема внутрь 20 мг ИСМН в пробе Ашнера. Регистрируются монотонные ЖЭС

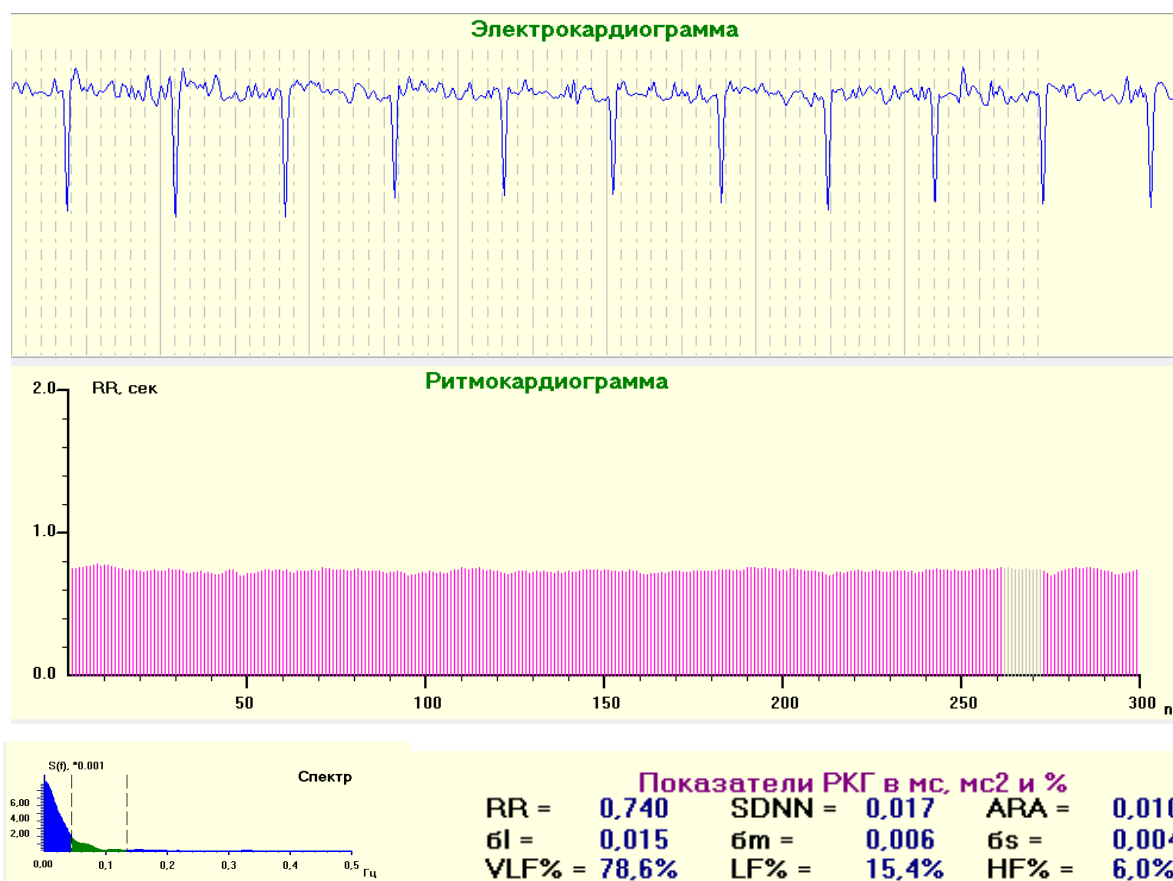


Рис. 2. Ритмокардиограмма пациента Н., 55 лет после перорального приема 20 мг ИСМН.

Отмечается исчезновение ЖЭС

При анализе НСР у пациентов с СтСт 1 и 2 ФК выявлено, что под влиянием ИСМН возросло количество суправентрикулярных экстрасистол и снизилось число ЖЭС. Согласно литературным данным, по сравнению с нитроглицерином изосорбидные нитраты вызывают более выраженную эндотелиальную дисфункцию, толерантность, окислительный стресс, повышение экспрессии эндотелина-1 (в основном в эндотелиальных клетках слоя и адвентиции) и последующее увеличение чувствительности сосудов к сосудосуживающим агентам, таким как фенилэфрин и ангиотензин II [10, 11]. В то же время, согласно исследованиям G. Russo et al. [12], нитраты короткого действия улучшают результаты теста с физической нагрузкой при ИБС, но не у пациентов с микрососудистой стенокардией (синдромом X). У пациентов с микрососудистой стенокардией более низкая нитрат-зависимая коронарная микрососудистая дилатация может способствовать отсутствию влияния нитратов на результаты нагрузочного теста.

При анализе вегетативных показателей необходимо отметить, что положительными моментами после принятия 20 мг внутрь ИСМН у пациентов с СтСт 1 и 2 ФК явились: повышение SDNN в Vm, PWC 120. Минусы: снижение парасимпатической регуляции во всех пробах, кроме PWC 120, рост гуморально-метаболической в ph и PWC 120.

В настоящее время исследований по оценке влияния органических нитратов на нарушения сердечного ритма очень мало. Органические нитраты не включены в перечень препаратов, которые воздействовали на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Не проводилось пролонгированных рандомизированных исследований о воздействии данных препаратов на желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. В то же время такие исследования нужны, поскольку существует когорта больных ИБС, которым необходимы органические нитраты.

Выводы

1. Изосорбида мононитрат при приеме внутрь в дозе 20 мг увеличивал число наджелудочковых и уменьшал количество желудочковых экстрасистол в среднем у 8% больных стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов.

2. Изосорбида мононитрат увеличивал общую вариабельность сердечного ритма, ответ на раздражители во всех пробах, повышал гуморально-метаболическую и снижал парасимпатическую регуляцию.

3. РКГ-исследование с одновременным снятием ЭКГ до и после приема изосорбида мононитрата у конкретного больного может выявлять его воздействие на ритм сердца.

Список литературы

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. № 11. С. 201-250.
2. Redfield M., Anstrom K., Levine J., Koepp G., Borlaug B., Chen H., LeWinter M., Joseph S., Shah S., Semigran M., Felker G., Cole R., Reeves G., Tedford R., Tang W., McNulty S., Velazquez E., Shah M., Braunwald E. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2015. vol. 373. no. 24. P. 2314-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774.
3. Giuseppe S., Paul J., Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 2015. vol. 16. no 11. P.1567-72. DOI: 10.1517/14656566.2015.1052742.
4. Long W., Liao H., Liu Q., Ning Y., Wu T., Kang J., Liu J., Xian S., Yang Z. Effect of nitrate treatment on functional capacity and exercise time in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2020. vol. 48. no. 8. P. 300060520939742. DOI: 10.1177/0300060520939742.
5. Efir J.T., Jindal C., Kiser A.C., Akhter S.A., Crane P.B., Kypson A.P., Sverdlov A.L., Davies S.W., Kindell L.C., Anderson E.J. Increased risk of atrial fibrillation among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while receiving nitrates and antiplatelet agents. *J. Int. Med. Res.* 2018. vol. 46. no. 8. P. 3183-3194. DOI: 10.1177/0300060518773934.

6. Thompson P.L., Thompson A.G., Judkins C. Optimising pharmacotherapy for secondary prevention of non-invasively managed acute coronary syndrome. *Med. J. Aust.* 2014. vol. 201. no. 10. P. 100-105. DOI: 10.5694/mja14.01155.
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008. № 6. С.6-40.
8. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол, 2008. 136 с.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.П. Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов Ю.Н., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации. Челябинск: Рекпол, 2002. 64 с.
10. Oelze M., Knorr M., Kröller-Schön S., Kossmann S., Gottschlich A., Rümmler R., Schuff A., Daub S., Doppler C., Kleinert H., Gori T., Daiber A., Münzel T. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in endothelin-1 expression. *Eur. Heart J.* 2013. no. 34. P. 3206-16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs100.
11. Takahashi J.T., Nihei T., Tagaki Y., Miyata S., Odaka Y., Tsunoda R., Seki A., Sumiyoshi T., Matsui M., Goto T., Tanabe Y., Sueda S., Momomura S., Yasuda S., Ogawa H., Shimokawa H. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicenter registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur. Heart J.* 2015. no. 36. P. 228-237. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu313.
12. Russo G., Franco A., Lamendola P., Tarzia P., Nerla R., Stazi A., Villano A., Sestito A., Lanza G., Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Jun. vol. 27. no 3. P. 229-234. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z.
13. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. 246 с.