

УДК 616.12-616.08-615.036.8

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ 1-го И 2-го ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

*Э. А. Сафронова**Челябинская государственная медицинская академия, Россия*

RESULTS OF STUDYING ISOSORBIDE MONOTITRATE PHARMACODYNAMICS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL CLASS 1 AND 2 STABLE ANGINA BY HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS

*E. A. Safronova**Chelyabinsk State Academy of Medicine, Russia*

Цель. Исследование влияния изосорбида мононитрата (ИСМН) на вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов.

Материалы и методы. Обследовано 85 больных мужского пола со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функционального класса (средний возраст – 53,1±5,66 г.). Группой контроля служили 42 здоровых мужчины. Всем обследуемым лицам проводилось ритмокардиографическое исследование (РКГ). ВСР в группе со стабильной стенокардией определяли до и через 1 час после приема 20 мг ИСМН.

Результаты. В группе больных со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функционального класса наблюдалась дисрегуляция синоатриального узла, проявлявшаяся в виде снижения примерно в 2,5 раза общей ВСР за счет падения амплитуды гуморально-метаболической (σ_l) – в среднем в 1,5 раза, симпатической (σ_m) – в 2,5 раза, парасимпатической (σ_s) – в 3–4,5 раза, сдвига вегетативной регуляции в сторону гуморально-метаболической при снижении парасимпатической, уменьшения выраженности реакции на стимул. После приема ИСМН регистрировалось увеличение общей ВСР преимущественно за счет роста амплитуды σ_l , σ_m при снижении σ_s , сдвиг паттерна вегетативной регуляции в сторону гуморально-метаболического влияния, симпатического воздействия при понижении протективного парасимпатического периферического звена регуляции. В то же время под влиянием ИСМН достоверно увеличилась реакция на стимул в пробе Вальсальвы с 17,056±8,609 до 25,411±12,681%, в активной ортостатической с –20,733±9,508 до –23,522±9,886%, в нагрузочной (PWC_{120}) уменьшилось время восстановления после влияния стимула с 45,177±10,732 до 42,198±6,251 с, что является благоприятным моментом с позиций ВСР.

Выводы. Таким образом, учитывая периферические вегетативные дисрегуляции, возникающие при приеме ИСМН, для выбора и контроля проводимой терапии органическими нитратами, в частности ИСМН, рационально использовать РКГ-исследование.

Ключевые слова. Вариабельность сердечного ритма, ритмокардиография, синоатриальный узел, стабильная стенокардия, изосорбида мононитрат.

© Сафронова Э. А., 2013

e-mail: safronova68@rambler.ru

тел. 8 (351) 232 73 71

[Сафронова Э. А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии].

Aim. To study the effect of isosorbide mononitrate (ISMN) on heart rate variability (HRV) in patients with functional class 1 and 2 (FC) stable angina (SA).

Materials and methods. Eighty five male patients with FC 1 and 2 SA at the age of $53,1 \pm 5,56$ years old were examined. The control group included 42 healthy men. All the examined subjects underwent rhythmocardiographic investigation (RCI). HRV in 1 and 2 FC SA was assessed before and 1 hour after taking ISMN in the dose of 20 mg.

Results. In the group of 1 and 2 FC SA patients, there was observed dysregulation of sinoatrial node manifested by 2,5 fold decrease in total HRV at the expense of fall in humoral-metabolic amplitude (I) on average by 1,5 times, sympathetic (m) – 2,5 times, parasympathetic (s) – 3–4,5 times, shift of vegetative regulation to the side of humoral-metabolic one with decreased parasympathetic one, reduced manifestation of reaction to stimulus. After taking ISM, total HRV increase at the expense of growth of ψ , ψ_n amplitude with decreased ψ_s , shift of vegetative regulation pattern to the side of humoral-metabolic effect, sympathetic effect with reduced protective parasympathetic peripheral regulation link was registered. At the same time, under ISMN effect, reaction to stimulus in Valsalva test significantly increased from $17,056 \pm 8,609$ to $25,411 \pm 12,681\%$, in active orthostatic test – from $-20,733 \pm 9,508$ to $-23,522 \pm 9,886\%$, in stress – (PWC_{120}) rehabilitation time after stimulus effect decreased from $45,177 \pm 10,732$ to $42,198 \pm 6,251$ that is beneficial from positions of HRV.

Conclusion. Thus, taking into account peripheric vegetative dysregulations arising with ISMN, it is rational to use RCG-investigation for choosing and monitoring the conducted therapy with organic nitrates, in particular ISMN.

Key words. Heart rate variability, rhythmocardiography, sinoatrial node, stable angina, isosorbide mononitrate.

ВВЕДЕНИЕ

Среди различных заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое «почетное печальное» место. Актуальность проблемы ИБС обусловлена тем, что данное заболевание весьма широко распространено и является основной причиной смертности, а также хронической сердечной недостаточности (ХСН). ИБС – многофакторное заболевание, а сложность его диагностики на ранних стадиях развития общеизвестна. Одним из наиболее частых проявлений ИБС является стабильная стенокардия. Ее распространенность в значительной степени зависит от возраста и пола. Она наблюдается у 2–5% мужчин и 0,5–1% женщин в возрасте 45–54 лет, у 11–20% мужчин и 10–14% женщин в возрасте 65–74 лет. У 20% пациентов приступы стенокардии предшествовали развитию инфаркта миокарда (ИМ). В России почти 10 млн лиц трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стенокардию [5]. При данном заболевании используются основные группы антиангинальных препаратов – β -адреноблокато-

ры, антагонисты кальция и органические нитраты. По данным российской части исследования ATP Survey, 63% пациентов со стенокардией переносят более пяти приступов в неделю, а доля тех, кто испытывает 10–20 приступов, составляет 25,14% [8, 9]. Следует помнить, что именно ишемические приступы являются главной причиной снижения качества жизни пациента, страдающего стенокардией. При этом заболевании снижена вариабельность сердечного ритма (ВСР), уменьшена доля периферической парасимпатической регуляции сердечного ритма [7]. Стоит отметить, что недостаточно изучено воздействие органических нитратов, в частности изосорбида мононитрата (ИСМН), на ВСР, что и определяет актуальность проводимого исследования.

Целью работы явилось изучение воздействия ИСМН на ВСР у пациентов со стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 85 пациентов со стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов

в возрасте $53,1 \pm 5,66$ г. Критерии включения в основную группу наблюдения: наличие признаков стабильной стенокардии согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2008 г. [3], возраст 40–65 лет, мужской пол, информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол этического комитета № 9 от 11.09.2006 г.). Группу контроля составили 42 человека (средний возраст – $52,0 \pm 3,34$ г.), у которых при проведении профессиональных осмотров не было выявлено отклонений в состоянии здоровья. Критерии исключения для основной группы наблюдения: абсолютные и относительные противопоказания к назначению органических нитратов; сопутствующая патология, способная исказить результаты исследований; аллергия в анамнезе на продукты и любые лекарственные средства; анемия ($Hb < 100$ г/л); острые и хронические инфекции; застойная сердечная недостаточность; сахарный диабет; наличие артериальной гипертензии; алкоголизм; лекарственная зависимость; сопутствующее снижение функции почек; заболевания костного мозга, печени, центральной нервной системы; женский пол. Всем больным проводились электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ (ХМ) и ЭКГ с велоэргометрией (ВЭМ), доплер-эхокардиографическое исследование сердца (ДЭхоКГ). ДЭхоКГ выполнялось на ультразвуковом аппарате Sonoline L40 фирмы Simens (Германия) с определением структурно-геометрических параметров миокарда и систолической функции левого желудочка, ХМ на аппаратно-программном комплексе Holter Win P-W700. Помимо стандартных методов использовался метод ритмокардиографии (РКГ) высокого разрешения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» (Т. Ф. Миронова, В. А. Мионов, г. Челябинск, регистрационное удостоверение № ФС 02262005/2447.06) с вре-

менным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца. Регистрация и анализ производились в записях по 300 интервалов RR с точностью в 1000 Гц (до 1,0 мс). Одновременно с построением РКГ на мониторе в реальном текущем времени регистрировалась ЭКГ. Основу метода составляет оценка периферической вегетативной регуляции в синоатриальном водителе ритма и степени влияния на нее гуморально-метаболического фактора. Частотный анализ был непараметрическим, с быстрым преобразованием Фурье. Использовались стандарты российских рекомендаций [7]. ВСП исследовалась исходно лёжа (Ph), а также в четырех стимуляционных пробах: Vm – Вальсальвы–Бюркера с парасимпатической стимуляцией; pA – проба Ашнера, направленная на гуморально-метаболическую регуляцию; Aop – активная ортостатическая проба, направленной на симпатическую стимуляцию; PWC_{120} – проба с физической нагрузкой, дозированной по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 120 в минуту, синхронно с ЭКГ в реальном текущем времени. Проводилась регистрация РКГ до и через 1 ч после приема 20 мг изосорбида мононитрата (ИСМН) – моносана. Исследование проходило утром до выполнения прочих назначений. Определялись следующие показатели: RR – средняя величина межсистолических интервалов; $SDNN$ – общая дисперсия волновой структуры сердечного ритма; ARA – величина дыхательной аритмии; σl – среднеквадратичное отклонение гуморально-метаболических колебаний ВСП; σm – среднеквадратичное отклонение симпатических колебаний ВСП; σs – среднеквадратичное отклонение парасимпатических колебаний ВСП. Для оценки соотношения регулирующих факторов с учётом акцентированного антагонизма в синусном узле определялись спектральные доли гуморально-метаболического влияния $VLF\%$, симпатического $LF\%$ и парасимпатического $HF\%$

[6, 7]. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы прикладной статистики StatPlus 2009. Была выполнена проверка на нормальность распределения по критериям Колмогорова–Смирнова, Лиллифорса, Шапиро–Уилка, асимметрии Д’Агостино. Использовался параметрический двухвыборочный *T*-тест с разными дисперсиями (гетероскедастический) для независимых выборок – при сравнении больных основной и контрольной групп, а также парный двухвыборочный *T*-тест для зависимых выборок – одной и той же группы пациентов до и после приема нитропрепарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика показателей ВСП пациентов основной и контрольной групп. Учитывая нормальность распределения и независимость выборок, использовался двухвыборочный *T*-тест с разными дисперсиями (гетероскедастический). У пациентов со стенокардией 1-го и 2-го функционального класса в сравнении с контрольной группой отмечалось снижение межсистолических промежутков (*RR*) достоверно во всех пробах, значительное, почти в 2,5 раза, уменьшение общей ВСП во всех периодах за счет уменьшения амплитуды всех волн вегетативной регуляции: гуморально-метаболической (σl) в среднем в 1,5 раза, симпатической (σm) в 2,5 раза, парасимпатической (σs) – в 4–4,5 раза (в *Aop* – в 3). Более чем в 2 раза (в *Aop* – в 1,5) выросла доля гуморально-метаболического влияния в изучаемой группе по сравнению с контрольной. Симпатическая спектральная характеристика (*LF%*) не претерпела значимых сдвигов в *Ph*, *Vm*, *pA*, достоверно в 1,5 раза уменьшилась в *Aop* и увеличилась в *PWC*₁₂₀. Почти в 3 раза (в *Aop* – в 2) произошел спад парасимпатической спектральной характеристики (*HF%*) у больных основной группы по сравнению с контрольной. Также у данной категории пациентов в 1,5 раза понизи-

лась выраженность реакции на стимул. Достоверно удлинилось время достижения максимальной реакции на стимул по сравнению с контрольной группой в *Aop*, в то же время в *PWC*₁₂₀ регистрировалась тенденция к увеличению этого показателя. Статистически значимо увеличилось время восстановления после действия стимула (*tr*) в *Aop*.

В целом по сравнению с контрольной группой больных стенокардией 1-го и 2-го функционального класса наблюдалась дисрегуляция САУ, проявлявшаяся в виде снижения *SDNN*, сдвига вегетативной регуляции в сторону гуморально-метаболической при снижении парасимпатической, снижении выраженности реакции на стимул.

Под влиянием ИСМН у пациентов со стенокардией (табл. 2) отмечалось укорочение межсистолических интервалов (*RR*) во всех пробах, статистически значимо в *Ph* ($p < 0,05$) и *Aop* ($p < 0,01$), увеличение *SDNN* в *Vm* и *PWC*₁₂₀ за счет роста σl , σm в этих пробах при снижении σs во всех периодах (достоверно в *Ph*, *Aop*), в то же время в *Ph* σl , σm не изменились. В *pA* и *Aop* регистрировалось понижение амплитуды гуморально-метаболических и парасимпатических волн при повышении симпатических.

Достоверно возросла доля гуморально-метаболических волн (*VLF%*) в *Ph*, симпатических (*LF%*) в *Vm*, *pA*, *PWC*₁₂₀ при статистически значимом уменьшении парасимпатических во всех периодах. Повысилась реакция на стимул во всех пробах, в то же время удлинилось время достижения максимальной реакции в *pA* и *Aop* при уменьшении данного показателя в *Vm* и *PWC*₁₂₀, время восстановления после действия стимула повысилось во всех пробах, кроме *PWC*₁₂₀. Положительные моменты после принятия ИСМН – повышение *SDNN* в *Vm*, *PWC*₁₂₀, повышение реакции на стимул во всех пробах, ускорение максимальной реакции на стимулы в *Vm* и *PWC*₁₂₀, восстановления на стимул в *PWC*₁₂₀. Отрицательные стороны: снижение парасимпатических флуктуаций во всех

Таблица 1

**Результаты сравнения ВСП у больных со стабильной стенокардией
1-го и 2-го функциональных классов ($n_1=85$ – верхняя строка)
и у обследованных из контрольной группы ($n_2=41$ – нижняя строка) ($M\pm\sigma$)**

Показатель ВСП	Исходные данные в покое <i>Pb</i>	Проба Вальсальвы-Бюркера <i>Vm</i>	Проба Ашнера <i>PA</i>	Активная ортостатическая проба <i>Aop</i>	Проба с суб-максимальной физической нагрузкой <i>PWC₁₂₀</i>
Средняя величина межсистолических интервалов <i>RR</i> , с	0,866±0,142 0,987±0,162 <i>T=3,021**</i>	0,866±0,138 0,95±0,139 <i>T=2,275*</i>	0,87±0,138 1,002±0,138 <i>T=3,739***</i>	0,73±0,099 0,737±0,119 <i>T=0,248</i>	0,88±0,177 0,994±0,169 <i>T=2,45*</i>
Стандартная дисперсия всех волн ВСП <i>SDNN</i> , с	0,024±0,011 0,058±0,018 <i>T=9,091****</i>	0,022±0,009 0,058±0,019 <i>T=8,975****</i>	0,024±0,009 0,054±0,019 <i>T=8,315****</i>	0,02±0,008 0,038±0,013 <i>T=7,235****</i>	0,023±0,009 0,062±0,019 <i>T=10,591****</i>
Величина дыхательной аритмии <i>ARA</i> , с	0,026±0,013 0,094±0,036 <i>T=10,248****</i>	0,022±0,01 0,094±0,037 <i>T=10,004****</i>	0,022±0,008 0,084±0,036 <i>T=10,182****</i>	0,016±0,006 0,044±0,018 <i>T=8,669****</i>	0,027±0,013 0,104±0,038 <i>T=11,087****</i>
Среднеквадратичное отклонение гуморальных волн ВСП <i>σI</i>	0,018±0,008 0,028±0,01 <i>T=3,945***</i>	0,017±0,008 0,027±0,013 <i>T=3,559***</i>	0,019±0,008 0,028±0,011 <i>T=3,652***</i>	0,015±0,007 0,023±0,009 <i>T=3,936***</i>	0,016±0,007 0,029±0,013 <i>T=4,67****</i>
Среднеквадратичное отклонение симпатических волн ВСП <i>σm</i>	0,01±0,005 0,025±0,01 <i>T=7,556****</i>	0,01±0,004 0,026±0,009 <i>T=9,13****</i>	0,01±0,004 0,025±0,008 <i>T=10,009****</i>	0,009±0,003 0,024±0,01 <i>T=7,936****</i>	0,011±0,004 0,024±0,012 <i>T=5,718****</i>
Среднеквадратичное отклонение парасимпатических волн ВСП <i>σs</i>	0,01±0,005 0,042±0,016 <i>T=10,60****</i>	0,009±0,004 0,041±0,017 <i>T=9,818****</i>	0,009±0,004 0,036±0,017 <i>T=10,013****</i>	0,006±0,003 0,015±0,007 <i>T=6,84****</i>	0,01±0,004 0,046±0,018 <i>T=11,39****</i>
Доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн ВСП <i>VLF%</i>	58,314±15,394 25,95±10,296 <i>T=8,674****</i>	58,582±17,01 23,903±12,985 <i>T=8,58****</i>	64,239±12,152 28,155±9,605 <i>T=12,673****</i>	60,031±16,627 40,576±17,276 <i>T=4,525****</i>	50,144±16,279 26,589±14,778 <i>T=5,167****</i>
Доля низкочастотных симпатических волн ВСП <i>LF%</i>	21,819±10,442 21,7±10,425 <i>T=0,033</i>	23,563±15,499 23,887±11,675 <i>T=0,088</i>	20,658±10,35 25,45±12,004 <i>T=1,646</i>	30,362±12,232 42,674±18,148 <i>T=2,935**</i>	26,844±12,922 16,583±9,48 <i>T=2,874**</i>
Доля высокочастотных парасимпатических волн ВСП <i>HF%</i>	19,862±9,258 52,298±17,008 <i>T=8,063****</i>	17,878±7,426 52,213±17,875 <i>T=8,253****</i>	15,069±5,710 46,392±15,139 <i>T=9,83****</i>	9,612±4,798 16,766±8,523 <i>T=3,292**</i>	23,017±10,824 56,856±21,193 <i>T=7,23****</i>
Величина максимальной реакции на стимул ΔRR , %	–	12,096±6,087 16,776±8,932 <i>T=1,998*</i>	10,715±5,2 16,105±9,063 <i>T=1,996*</i>	–21,758±8,816 –33,819±9,317 <i>T=5,222****</i>	–17,309±8,439 –28,909±14,286 <i>T=3,708***</i>
Абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул от исходной точки <i>tAB</i> , с	–	4,8±2,114 6,658±4,062 <i>T=1,7</i>	8,228±3,234 9,028±5,026 <i>T=0,806</i>	17,94±8,505 13,507±6,083 <i>T=2,162*</i>	30,399±13,061 29,803±12,699 <i>T=0,171</i>
Абсолютное время восстановления после действия стимула <i>tr</i> , с	–	9,162±4,514 12,372±9,855 <i>T=1,83</i>	13,776±6,928 23,993±16,208 <i>T=2,873**</i>	24,465±10,692 10,835±7,346 <i>T=3,897***</i>	52,424±22,84 66,806±26,526 <i>T=1,615</i>

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $p<0,0001$.

Результаты анализа периферической автономной фармакодинамики ИСМН (разовая доза 20 мг) в парном клинико-фармакологическом тесте в показателях статистического и спектрального анализа ВСР у больных со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходные данные в покое <i>Pb</i>	Проба Вальсальвы-Бюрокера <i>Vm</i>	Проба Ашнера <i>pA</i>	Активная ортостатическая проба <i>Aop</i>	Проба с суб-максимальной физической нагрузкой <i>PWC₁₂₀</i>
Средняя величина межсистолических интервалов <i>RR</i> , с	0,858±0,113 0,812±0,123 <i>T</i> =2,691*	0,862±0,116 0,817±0,122 <i>T</i> =1,948	0,875±0,111 0,845±0,14 <i>T</i> =1,383	0,724±0,094 0,658±0,062 <i>T</i> =3,393**	0,858±0,11 0,834±0,159 <i>T</i> =1,3
Стандартная дисперсия всех волн <i>BCP SDNN</i> , с	0,02±0,007 0,019±0,009 <i>T</i> =0,701	0,02±0,007 0,023±0,01 <i>T</i> =0,62	0,019±0,008 0,018±0,008 <i>T</i> =0,833	0,02±0,008 0,019±0,009 <i>T</i> =0,769	0,019±0,007 0,021±0,006 <i>T</i> =2,0*
Величина дыхательной аритмии <i>ARA</i> , с	0,024±0,008 0,02±0,009 <i>T</i> =2,264*	0,02±0,008 0,021±0,011 <i>T</i> =0,206	0,021±0,006 0,022±0,015 <i>T</i> =0,118	0,02±0,01 0,021±0,01 <i>T</i> =0,466	0,022±0,01 0,021±0,011 <i>T</i> =0,643
Среднеквадратичное отклонение гуморальных волн <i>BCP σl</i>	0,017±0,005 0,017±0,007 <i>T</i> =0,547	0,016±0,005 0,017±0,008 <i>T</i> =0,348	0,018±0,007 0,015±0,007 <i>T</i> =1,242	0,016±0,008 0,015±0,006 <i>T</i> =0,338	0,014±0,005 0,015±0,004 <i>T</i> =1,19
Среднеквадратичное отклонение симпатических волн <i>BCP σm</i>	0,01±0,004 0,01±0,006 <i>T</i> =0,001	0,01±0,004 0,012±0,007 <i>T</i> =1,453	0,009±0,004 0,011±0,007 <i>T</i> =1,006	0,013±0,009 0,014±0,007 <i>T</i> =0,733	0,009±0,004 0,011±0,005 <i>T</i> =1,557
Среднеквадратичное отклонение парасимпатических волн <i>BCP σs</i>	0,009±0,004 0,007±0,003 <i>T</i> =3,367**	0,008±0,003 0,007±0,004 <i>T</i> =1,204	0,008±0,003 0,007±0,004 <i>T</i> =0,779	0,005±0,002 0,004±0,002 <i>T</i> =2,873*	0,009±0,004 0,009±0,005 <i>T</i> =0,589
Доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн <i>BCP VLF%</i>	59,811±7,81 63,3±10,141 <i>T</i> =2,518*	61,444±11,582 60,167±13,452 <i>T</i> =0,462	64,533±10,361 60,756±14,931 <i>T</i> =0,806	58,378±24,071 60,456±21,032 <i>T</i> =0,427	54,98±14,06 56,767±17,979 <i>T</i> =0,404
Доля низкочастотных симпатических волн <i>BCP LF%</i>	21,989±5,14 23,77±11,44 <i>T</i> =0,551	22,658±10,368 27,956±12,862 <i>T</i> =2,94*	18,189±8,29 27,044±14,377 <i>T</i> =2,596*	34,833±17,238 35,389±18,685 <i>T</i> =0,133	20,167±7,043 26,043±10,499 <i>T</i> =3,656**
Доля высокочастотных парасимпатических волн <i>BCP HF%</i>	18,222±8,89 12,9±7,447 <i>T</i> =2,01*	15,878±3,862 11,922±6,617 <i>T</i> =2,628*	17,267±9,311 12,211±5,363 <i>T</i> =2,227*	6,789±3,352 4,156±3,141 <i>T</i> =4,932****	24,867±11,166 17,167±10,587 <i>T</i> =2,126*
Величина максимальной реакции на стимул ΔRR , %	–	17,056±8,609 25,411±12,681 <i>T</i> =2,665*	10,322±5,394 13,122±8,18 <i>T</i> =0,597	–20,733±9,508 –23,522±9,886 <i>T</i> =2,341*	–24,0±10,142 –23,05±6,01 <i>T</i> =1,965*
Абсолютное время восстановления после действия стимула <i>tr</i> , с	–	7,379±1,991 8,874±3,214 <i>T</i> =2,464*	14,306±7,816 16,938±8,617 <i>T</i> =1,103	34,574±17,391 34,823±18,537 <i>T</i> =1,377	45,177±10,732 42,198±6,251 <i>T</i> =2,627*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$.

пробах, кроме PWC_{120} , рост гуморально-метаболической регуляции в Pb и PWC_{120} , падение доли парасимпатического влияния во всех пробах, удлинение периода достижения максимальной реакции на стимул в pA и Aop .

Согласно литературным данным отношение к органическим нитратам неоднозначно. При применении нитратов уменьшаются частота и тяжесть приступов стенокардии, однако назначение длительно действующих нитратов после перенесенного ИМ не приводит к улучшению прогноза. При развитии толерантности к нитратам ухудшается контроль за приступами стенокардии [2]. Показаниями к назначению нитратов являются: купирование приступов стенокардии, профилактика ее приступов, в том числе после перенесенного ИМ, терапия тяжелой хронической сердечной недостаточности (в комбинации с сердечными гликозидами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или диуретиками). Необходимо отметить, что нитраты у больных ИБС, в отличие от бета-блокаторов и антагонистов кальциевых каналов, не обладают никаким другим действием, кроме антиангинального, поэтому их назначают исключительно при наличии у больного ишемии миокарда и стенокардии как ее проявления. В исследованиях, посвященных сравнению ИСМН с изосорбидом динитратом, было показано, что ИСМН лучше влияет на такие показатели качества жизни, как подвижность, уменьшение психических расстройств и удовлетворение жизнью [1]. У пациентов с 1-м и 2-м функциональным классом стенокардии пролонгированные нитраты применяются только перед предстоящими физическими нагрузками. Влияние нитратов на прогноз у больных ИБС точно не установлено. Выживаемость больных может быть

оценена только в широкомасштабных проспективных исследованиях. Длительные многоцентровые исследования нитратов при вторичной профилактике ИБС у больных с хронической стенокардией для предупреждения приступов и безболевых эпизодов ишемии миокарда, ИМ и коронарной смерти не проводились. Возможно, это связано с трудностями длительного, непрерывного приема препаратов из-за развития толерантности и синдрома отмены. У больных стенокардией после перенесенного ИМ нитраты чаще всего используют в сочетании с ингибиторами АПФ, предупреждающими развитие толерантности. Согласно последним рекомендациям ВНОК [3] больным ИБС со стенокардией назначают комплексное лечение, включающее: бета-блокаторы, антитромботическую терапию, ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, гиполипидемические средства (статины). При таком лечении, направленном на снижение риска смерти больных ИБС с атеросклерозом, «вычленив» роль нитратов довольно трудно [4]. Согласно данным нашего исследования воздействие ИСМН на ВСП было неоднозначным: при повышении общей ВСП, тенденции к уменьшению выраженности гуморально-метаболической регуляции в Vm и pA , усилении выраженности реакции на стимул в пробах Вальсальвы, Ашнера, активной ортостатической, укорочении времени восстановления после действия стимула в пробе с физической нагрузкой, что является благоприятными признаками с позиций вариабельности сердечного ритма, были и негативные моменты, в частности, повышение гуморально-метаболического влияния в фоновой пробе, активной ортостатической, PWC_{120} , рост симпатического паттерна регуляции во всех пробах при снижении парасимпатического. С учетом этого при принятии

решения о необходимости назначения органических нитратов, в частности ИСМН, помимо общепринятых клинико-инструментальных методов желательнее использовать РКТ-исследование.

Выводы

1. Под воздействием изосорбида мониторинг у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов отмечаются некоторые положительные сдвиги в периферической вегетативной регуляции: увеличение общей ВСР, снижение доли гуморально-метаболического влияния и усиление выраженности реакции на стимул в ряде проб, уменьшение времени восстановления после действия стимула в пробе с физической нагрузкой.

2. Также регистрируются вегетативные дисрегуляции под влиянием ИСМН: сдвиг вегетативного паттерна регуляции в сторону симпатического и гуморально-метаболического влияния при снижении протективного парасимпатического воздействия.

3. Ритмокардиографическое исследование помогает осуществить подбор терапии органическими нитратами у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов.

Библиографический список

1. *Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова А.Г., Дмитриев В.В., Лебедева Н.А., Павлов В.Э., Бишеле Н.А., Демура С.А.* Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). Кардиология 2003; 9: 4–7.
2. *Буза В.В., Карпов Ю.А.* Чрескожные коронарные вмешательства у больных ста-

бильной ИБС – 2012. Русский медицинский журнал 2012; 25: 1270–1274.

3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 4.
4. *Лупанов В.П.* Применение нитратов у больных хронической ишемической болезнью сердца. Трудный пациент 2011; 7: 18–24.
5. *Маколкин В.И.* Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца. Русский медицинский журнал 2012; 3: 92–95.
6. *Малик М., Биггер Д. Т., Камм А.Д., Клейгер Р.Э., Маллиани А., Мосс А.Д., Шварц П.Д.* Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб.: Ин-т кардиологической техники 2001; 64.
7. *Миринова Т.Ф., Миринов В.А.* Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол 2008; 173.
8. *Оганов Р.Г., Лепяхин Б.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Титарова Ю.Ю., Сычев Е.Н.* Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология; 5: 9–15.
9. *Eastaugh J.L., Calvert M. J., Freemantle N.* Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Fam. Pract. 2005; 22 (1): 43–50.

Материал поступил в редакцию 12.12.2012