

М.Ю. Сафонов, И.И. Шевченко, С.Е. Швагерус
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ИЗОСОРБИДА МОНО- И ДИНИТРАТА У ПАЦИЕНТОВ СО
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

ГКБ №10 “Электроника”, г. Воронеж

Резюме: с целью изучения гемодинамического эффекта ИСМН и сопоставления результатов с полученными при применении препаратов ИСДН обследовано 16 пациентов, страдающих ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса, без клинических признаков сердечной недостаточности. Пациентам проведено исследование состояния центральной гемодинамики, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, ударный объем, фракция выброса, минутный объем, частота сердечных сокращений. В результате установлено, что при применении ИС гемодинамический эффект наступал несколько раньше, был стойким в течение трех часов, при применении ММ эффект наступал позже, однако длительность гемодинамического эффекта препарата прослеживалась дольше. Отмечается достоверное снижение преднагрузки миокарда, повышение интегральной сократительной способности, что косвенно характеризует улучшение коронарной перфузии, позволяет сделать вывод о его преимуществе по длительности антиангинального действия перед динитратами.

Ключевые слова: гемодинамика, миокард, диастолический объем, сократительная способность.

Актуальность. Одно из ведущих мест в медикаментозной терапии ИБС давно и по праву занимают нитраты. Появление новых нитропрепаратов, внедрение их в клиническую практику создали у врачей и пациентов определенную проблему выбора наиболее оптимального средства. До середины 80-х годов в лечении больных ИБС применялись главным образом пролонгированные формы нитроглицерина, затем их место заняли ретардированные формы изосорбида динитрата (ИСДН), а в последние годы все более широкое распространение получают лекарственные средства нового поколения – препараты изосорбид-5-мононитрата (ИСМН) [3,4]. Последние отличаются от своих предшественников почти 100% усвояемостью, отсутствием метаболизма первичного пассажа через печень. Всасывание ИСМН в желудочно-кишечном тракте не зависит от приема пищи, период полувыведения составляет около 6 часов, что определяет возможность назначения даже непродолжительных форм препарата 1-2 раза в день. Важным отличием ИСМН от ИСДН является линейная зависимость между принятой внутрь дозой препарата, его уровнем в плазме крови и выраженностью противоишемического и антиангинального действия, что определяет высокую предсказуемость фармакологического эффекта ИСМН.

Одним из основных гемодинамических эффектов нитропрепаратов является диастолическая разгрузка миокарда, ведущая к улучшению коронарной перфузии и, как следствие, к улучшению сердечного выброса. Гемодинамические эффекты, связанные с длительным регулярным приемом ИСМН, достаточно хорошо изучены. Однако недостаточно освещены в современной литературе изменения гемодинамики, возникающие при разовом приеме нитропрепаратов, в частности длительность положительного гемодинамического эффекта, которая, что очень важно, позволяет прогнозировать длительность антиангинального эффекта и, следовательно, индивидуально подбирать кратность введения препарата.

Целью исследования являлось изучение гемодинамического эффекта ИСМН (моно мак) и сопоставление результатов с полученными при применении препаратов ИСДН (на примере нитросорбида).

Материал и методы исследования. Обследовано 16 пациентов в возрасте от 46 до 66 лет (средний возраст $51,4 \pm 1,2$ года), страдающих ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), без клинических признаков сердечной недостаточности. 12 пациентов страдали ишемической болезнью 5 и более лет, 7 из них перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ). У 4 анамнез по ИБС был менее 5 лет. Пациенты разбиты на две группы, не имеющие достоверных различий по возрасту, длительности ИБС и классу тяжести стенокардии.

Состояние центральной гемодинамики исследовалось исходно неинвазивным электрокардиографическим компьютерным анализатором “Бианкор” [2], затем через каждый час в течение 6 часов, при этом определялись следующие параметры: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), минутный объем (МО), частота сердечных сокращений (ЧСС). В простом открытом исследовании изучали эффективность монотерапии нитропрепаратами по следующей схеме. После контрольной записи параметров центральной гемодинамики больному назначали либо препарат ИСМН (моно мак) – 1 группа, либо препарат ИСДН (нитросорбид) – 2 группа. Разовая доза нитросорбида и Моно Мака составляла 20 мг и 40 мг соответственно, суточная 80 мг.

Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием программы STATISTICA Windows 95 [1]. Достоверность различий средних для связанных и несвязанных выборок оценивалась по *t* критерию Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение. Средние исходные величины, динамика в течение 6 часов и значимость различий КДО представлены в табл.1 и на рис.1.

Таблица 1.

Динамика изменения конечнодиастолического объема у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6	<i>t</i>	<i>p</i>
1	158,2	151,4	142,1	136,7	138,9	142,5	142,3		
2	158,8	146,5	135,3	144,2	152,7	154,4	156,1	-1,42	0,17
<i>p</i>	0,88	0,23	0,09	0,07	0,003	0,009	0,009		

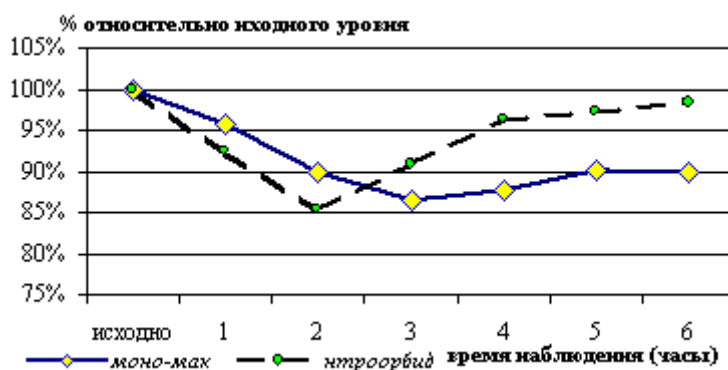


Рис.1. Сравнительные изменения КДО при назначении различных нитропрепаратов

Анализ динамики КДО, отражающего уровень преднагрузки, показывает, что нитросорбид вызывает более быстрый гемодинамический ответ, снижая уровень преднагрузки в течение первого часа на $11,5 \text{ см}^3$ (7,2%), максимальный гемодинамический эффект приходится на второй час: снижение уровня преднагрузки на $23,5 \text{ см}^3$ (14,8%). К концу четвертого часа гемодинамический эффект составляет всего 3,9%. Моно мак достигает максимума действия к третьему часу – $21,5 \text{ см}^3$, гемодинамический эффект

сохраняется более 6 часов: $15,9 \text{ см}^3$. Средние исходные величины, динамика в течение 6 часов и значимость различий КСО представлены в табл.2 и на рис. 2.

Таблица 2.

Динамика изменения конечносистолического объема у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6
1	80,5	76,8	70,0	65,2	64,1	66,0	67,1
2	80,4	75	66,2	67,2	75,5	78,3	79,7
<i>p</i>	0,97	0,56	0,22	0,51	0,002	0,001	0,001



Рис.2. Сравнительные изменения КСО при назначении различных нитропрепаратов

Различия в группах становятся высоко достоверными начиная с четвертого часа и остаются таковыми до конца 6 часа.

Исходные данные, динамика УО и значимость различий представлены в табл. 3 и на рис. 3.

Таблица 3.

Динамика изменения ударного объема у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6	<i>t</i>	<i>p</i>
1	77,7	73,6	72,1	71,5	72,8	73,6	74,2		
2	77,4	72,2	73,4	74,6	74,9	75,4	75,8	1,44	0,16
<i>p</i>	0,46	0,91	0,18	0,01	0,03	0,02	0,07		



Рис.3. Сравнительные изменения УО при назначении различных нитропрепаратов

Различия в группах становятся значимыми начиная с третьего часа ($p < 0,01$). Исходные данные, динамика ФВ и значимость различий представлены в табл. 4 и на рис. 4.

Таблица 4.

Динамика изменения фракции выброса у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6
1	49,2	49,4	50,8	52,6	54,2	53,9	53,0
2	49,6	50,0	51,2	53,5	50,8	49,4	49,0
<i>p</i>	0,66	0,52	0,66	0,33	0,002	0,0002	0,0006



Рис.4. Сравнительные изменения ФВ при назначении различных нитропрепаратов

ФВ достоверно различается в группах начиная с четвертого часа и различия сохраняются до конца шестого часа.

Исходные данные, динамика ЧСС и достоверность различий представлены в табл.5 и на рис. 5.

Таблица 5.

Динамика изменения частоты сердечных сокращений у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6
-------	---------	---	---	---	---	---	---

1	68	69	70	74	73	72	73
2	66	71	75	73	71	68	65
<i>p</i>	0,21	0,21	<0,05	0,52	0,21	0,02	<0,01



Рис.5. Сравнительные изменения ЧСС при назначении различных нитропрепаратов

ЧСС достоверно различаются в обеих группах к концу второго и шестого часа. Исходный МО, почасовая динамика и достоверность различий представлены в табл. 6 и на рис. 6.

Таблица 6.

Динамика минутного объема у пациентов в процессе монотерапии нитропрепаратами

№ гр.	исходно	1	2	3	4	5	6	<i>t</i>	<i>p</i>
1	5,28	5,24	5,12	5,06	5,1	5,12	5,14		
2	5,26	5,2	5,04	5,0	5,12	5,17	5,2	0,24	0,8
<i>p</i>	0,62	0,33	0,06	0,15	0,62	0,23	0,15		

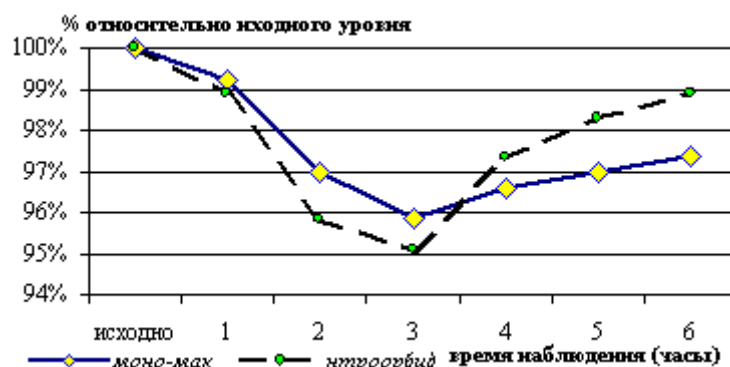


Рис.6. Сравнительные изменения МО при назначении различных нитропрепаратов

МО в обеих группах на протяжении шести часов достоверно не отличался. **Выводы.** С учетом чувствительности примененного метода трансформации электрокардиосигнала в двух исследованных сопоставимых группах пациентов получен однонаправленный, но различающийся по времени реализации результат, а именно: При применении НС гемодинамический эффект наступал несколько раньше (в течение 1

часа) и был стойким в течение трех часов, при применении ММ эффект наступал несколько позже (через 1,5 часа), однако длительность гемодинамического эффекта препарата прослеживалась не менее 6 часов, что положительно коррелирует со временем полувыведения препарата.

Вместе с этим, полученный гемодинамический эффект от применения ММ, выразившийся в снижении КДО (длительностью 6 часов), что характеризует достоверное снижение преднагрузки миокарда, повышение интегральной сократительной способности, что косвенно характеризует улучшение коронарной перфузии, позволяет сделать вывод о его преимуществе по длительности антиангинального действия перед динитратами. Применение метода трансформации ЭКС является достаточно корректным и может быть рекомендовано в дальнейшем для оценки гемодинамического эффекта кардиотропных лекарственных средств.

Литература.

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.-М.,1998.- 592 с.
2. Сафонов М.Ю. ЭКГ-диагностика функционального состояния центральной гемодинамики.- Воронеж,1998.-104 с.
3. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.- М.:МИА,1998.-397 с.
4. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Е.И. Чазова.- М.:Медицина, 2000.-415 с.

M.J. Safonov, I.I. Shevchenko, S.E. Shvagerus

COMPARATIVE INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC INFLUENCE OF ISOSORBIDE MONO- AND DINITRATE IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

City Regional Hospital No 10 ("Electronics"), Voronezh

Abstract. Pharmacological effect was compared in Mono-Mack and nitrosorbide by the method of central hemodynamic parameters' assessment, examined by noninvasive electrocardiographic computer analyzer "Biankor". In two comparable groups of examined patients unidirectional result was received, still varying in time of its realization, namely: In nitrosorbide application hemodynamic effect came a little earlier (within 1 hour) and was stable during 3 hours, in Mono-Mack application the effect came a little later (in 1,5 hour), still the duration of hemodynamic effect of the medication was observed during not less than 6 hours, that correlates positively with the time of the drug partial excretion. At the same time the hemodynamic effect received from Mono-Mack application, showed final diagnostic volume decrease (of 6 hours duration), that characterizes the significant decrease of myocardial preload, the increase of integral contractile capacity, that indirectly characterizes the improvement of coronary perfusion, and allows to make a conclusion of its advantage in antianginal action duration compared to dinitrates. The application of EKS transformation method is quite correct and can be recommended in future for hemodynamic effect assessment of cardiotropic drugs.
