

## АЭРОБНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

**Цель.** Выявить возможные варианты аэробно-гемодинамических механизмов повышения переносимости физической нагрузки (ФН) у больных стенокардией напряжения (СН) при однократном приеме типичных представителей основных фармакологических групп антиангинальных препаратов: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 164 больных СН II-IV функционального класса мужского пола (средний возраст  $55,2 \pm 2,1$  года), которым проводили парные велоэргометрические пробы до и после однократного приема средних терапевтических доз пропранолола (ПР) ( $n=58$ ), изосорбида динитрата (ИД) ( $n=54$ ), нифедипина (НФ) ( $n=52$ ). На пороговой мощности ФН исследовали потребление кислорода ( $VO_2$ ), сердечный индекс (СИ), артерио-венозную разницу по кислороду ( $AVPO_2$ ), периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), двойное произведение (ДП).

**Результаты.** Эффективность однократного применения НФ была выявлена у 55,5% больных СН, ИД — у 48%, ПР — у 58%. Прирост мощности пороговой нагрузки обеспечивался адекватным увеличением  $VO_2$ , которое после приема ПР осуществлялось при аналогичных исходным показателях СИ ( $4,6 \pm 1,7$  л/мин/ $m^2$  и  $4,9 \pm 1,7$  л/мин/ $m^2$ ). При этом  $AVPO_2$  превысила исходные пороговые данные на 43,1% ( $p < 0,001$ ). Увеличение толерантности к ФН на аналогичную величину после приема НФ сопровождалось повышением СИ по сравнению с первоначальными значениями на 40,5% ( $p < 0,001$ ) и ростом ДП со  $157,7 \pm 39,0$  ед. до  $210,0 \pm 68,6$  ед. ( $p < 0,001$ ). Показатель  $AVPO_2$  не претерпел изменений. Прием ИД также характеризовался достоверно более высокими пороговыми значениями СИ и ДП, однако, менее выраженными по сравнению с действием ПР (на 9,6 и 17,6%), которые, в то же время, сопровождалась ростом экстракции кислорода из крови на 39,8% ( $p = 0,018$ ).

**Заключение.** Антиангинальный эффект лекарственных препаратов, обусловленный прежде всего, активизацией различных звеньев кислородтранспортной системы, обеспечивающей доставку дополнительного количества кислорода работающим органам (мышцам). Интенсификация системы транспорта кислорода может осуществляться ростом гемодинамической продуктивности (НФ), преимущественно активизацией экстракардиальных факторов кислородобеспечения (ПР) и сочетанием этих механизмов (ИД).

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 55–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>

**Ключевые слова:** стенокардия, антиангинальные препараты, механизм антиангинального действия.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Васильев А. П.\* — д.м.н., г.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Стрельцова Н. Н. — н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sss@cardio.tmn.ru

ААП — антиангинальные препараты,  $AVPO_2$  — артерио-венозная разница по кислороду, АД — артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление, ДП — двойное произведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИД — изосорбида динитрат, КА — коронарные артерии,  $O_2P$  — «кислородный пульс», НФ — нифедипин, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПР — пропранолол, РС — механическая работа сердца, СВ — сердечный выброс, СН — стенокардия напряжения, СИ — сердечный индекс, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФН — физическая нагрузка,  $\Delta VO_2/\Delta PC$  — аэробная эффективность сердечной деятельности,  $VO_2$  — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ $\Delta DP$  — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

Рукопись получена 26.12.2016

Рецензия получена 13.01.2017

Принята к публикации 07.02.2017

## HEMODYNAMIC AEROBIC MECHANISMS OF EXERCISE TOLERANCE INCREASE IN STABLE ANGINA PATIENTS ON ANTIANGINAL TREATMENT

Vasiliev A. P., Streltsova N. N.

**Aim.** To reveal possible hemodynamic aerobic mechanisms of exercise tolerance improvement in stable angina patients having taken the typical pharmacological antianginal group drugs: nitrates, beta-blockers, calcium channel blockers.

**Material and methods.** Totally, 164 stable angina male patients of II-IV functional class, participated in the study (mean age  $55,2 \pm 2,1$  years), who underwent doubled veloergometry before and after single intake of a mean therapeutical dosage of propranolol (PR) ( $n=58$ ), isosorbidi dinitras (ID) ( $n=54$ ), nifedipine (NF) ( $n=52$ ). At the threshold of exercise intensity, the oxygen consumption ( $VO_2$ ) was measured, cardiac index (CI), arteriovenous gradient by oxygen ( $AVPO_2$ ), peripheral vascular resistance (PVS), and Robinson index (RI).

**Results.** The efficacy of single NF dosage was found in 55,5% of angina patients, ID — in 48%, and PR — in 58%. The increase of threshold intensity was supported by an adequate  $VO_2$ , which, after the PR intake was realized within analogous to the baseline CI parameters ( $4,6 \pm 1,7$  L/min/ $m^2$  and  $4,9 \pm 1,7$  L/min/ $m^2$ ). In this case  $AVPO_2$  was higher than baseline by 43,1% ( $p < 0,001$ ). Increase of exercise tolerance by the same value after the intake of NF was followed by CI increase comparing to the primary values, by 40,5% ( $p < 0,001$ ) and increase of RI from  $157,7 \pm 39,0$  units to

$210,0 \pm 68,6$  units ( $p < 0,001$ ). Value of  $AVPO_2$  did not change. Intake of ID also was followed by significantly higher threshold values of CI and RI, however, less prominent comparing to PR (by 9,6 and 17,6%), which also were followed by 39,8% increased oxygen extraction from blood ( $p = 0,018$ ).

**Conclusion.** Antianginal effect of the drugs is mediated primarily by activation of the various parts of oxygen transporting system than realizes additional oxygen transport to working tissues (muscles). Intensification of oxygen transportation might be followed by the increase of hemodynamic productivity (NF), mostly by activation of extracardiac oxygen consumption factors (PR) and combination of both (ID).

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 55–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>

**Key words:** angina, antianginal medications, antianginal mechanism.

Tyumen Cardiological Scientific Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) и наиболее распространенной ее формы — стенокардии напряжения (СН), остается весьма актуальной в медицине, что диктует необходимость совершенствования способов лечения и вторичной профилактики коронарной недостаточности. Несмотря на получившее в последнее время широкое распространение методов реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, баллонная ангиопластика стенозированных коронарных артерий (КА)), медикаментозная терапия стенокардии не потеряла своего значения. Это обусловлено ограниченными возможностями использования хирургического и эндоваскулярного лечения, в том числе, техническими факторами, препятствующими применению методов реваскуляризации миокарда в полной мере, и наличием особых формы стенокардии (вазоспастическая). Кроме того, в многочисленных работах убедительно показано, что нарушения микрогемодинамики миокарда являются важнейшим патогенетическим механизмом развития ишемии ткани [1, 2]. В исследованиях DEBATE I (Doppler End Points Trial Europe Ballon Angioplasty), DEBATE II и DESTINI (Doppler End Points Stenting International Investigation) [3] на большом клиническом материале было продемонстрировано, что даже при оптимальных ангиографических результатах пластики КА степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим клиническое состояние больных и их долгосрочный прогноз. Выраженное снижение коронарного резерва сохраняется после адекватной ангиопластики у 21–31% больных ИБС.

Наиболее существенные патологические изменения терминального сосудистого русла наблюдаются при диабетической микроангиопатии. Исследования, проведенные в эндокринологическом центре РАМН, показали, что ишемия миокарда при нагрузке возникает на фоне ангиографически неизмененных КА у 31% больных сахарным диабетом [4]. Важно подчеркнуть, что заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа в настоящее время приняла характер эпидемии, и число больных диабетом каждые 12–15 лет удваивается [5]. Следовательно, можно ожидать рост количества больных с диабетической микроангиопатией миокарда, при которой реваскуляризация миокарда как способ лечения коронарной недостаточности неприменима [6].

Вышеизложенное подтверждает тезис о важном значении медикаментозной антиангинальной терапии и дает основание предполагать возможное повышение ее роли в будущем. Данное обстоятельство обосновывает необходимость более детального изучения особенностей механизмов антиангинального действия применяемых в настоящее время лекарственных препаратов и создания на их основе более совершенных лекарственных средств.

Поскольку клинический эффект антиангинальных препаратов (ААП) ассоциируется у больных СН с увеличением переносимости физических нагрузок (ФН), вполне логично проанализировать механизм действия указанных медикаментов в рамках целостного организма, основываясь на физиологических закономерностях энергообеспечения работающих органов. Адекватное снабжение тканей кислородом осуществляется кислородтранспортной системой, которая складывается из функции внешнего дыхания, оксигенации крови в легких и деоксигенации оксигемоглобина на периферии, микроциркуляции и сердечного выброса (СВ). Основным фактором, ограничивающим функциональный потенциал кислородтранспортной системы и, следовательно, мощность ФН, является способность к увеличению СВ — главного компонента кислородобеспечения организма [7]. У больных коронарным атеросклерозом повышение СВ лимитируется резервом миокардиальной перфузии. В этих условиях следует ожидать, что возросшая потребность работающих органов (скелетных мышц) в кислороде при увеличении переносимости ФН под влиянием ААП будет покрываться за счет компенсаторного повышения роли других компонентов кислородтранспортной системы. С этих позиций представляет интерес проанализировать особенности изменения аэробно-гемодинамических показателей у больных СН под влиянием хорошо изученных, наиболее полно отражающих групповую принадлежность основных фармакологических классов ААП: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

Целью настоящей работы явилось выявить возможные варианты аэробно-гемодинамических механизмов повышения переносимости ФН у больных стабильной СН при однократном приеме типичных представителей основных фармакологических групп ААП: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 164 больных СН II–IV функционального класса, мужского пола (средний возраст  $55,2 \pm 2,1$  года), госпитализированных в кардиоцентр для лечения и обследования, включающего проведение коронароангиографии. Ранее реваскуляризация миокарда больным не проводилась. Диагноз стенокардии основывался на выявлении типичных приступов ангинозных болей в грудной клетке, положительных результатах нагрузочных тестов и данных ангиографии. Из исследования исключались пациенты с перенесенным ранее инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью более II функционального класса, стойкими нарушениями ритма и проводимости, высокими и (или) нестабиль-

ными цифрами артериального давления (АД), сопутствующей бронхолегочной патологией. Всем больным проводили велоэргометрическую пробу в режиме непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузки после предварительной двухдневной отмены лекарственных препаратов. Скорость педалирования 60 об./мин. Начальная ступень — 25 Вт с последующим увеличением нагрузки каждые 5 мин на 25 Вт до достижения критерия прекращения теста [8]. Через сутки осуществляли повторные нагрузочные тесты на фоне однократного приема препаратов — типичных представителей основных фармакологических групп ААП: нитратов — изосорбида динитрата (ИД) — 20 мг (n=54); бета-адреноблокаторов — пропранолола (ПР) — 40 мг (n=58), блокаторов кальциевых каналов — нифедипина (НФ) — 20 мг (n=52), назначаемых в случайном порядке. Группы пациентов, сформированные по данному принципу, не имели существенных различий по основным клинико-анамнестическим параметрам. Поскольку целью работы являлся анализ принципиальных особенностей механизма антиангинального действия в условиях целостного организма, а не уточнение фармакодинамики конкретных лекарственных средств, в исследовании использовались фиксированные средние терапевтические дозы типичных представителей фармакологических групп ААП, детально изученных, имеющих многолетний опыт применения в медицине, и, что представляет немаловажное значение, поскольку исследования проводились при однократном приеме препаратов на высоте его действия, характеризующихся высокой скоростью абсорбции.

Увеличение толерантности к ФН при повторном исследовании отмечалось в том случае, если исследуемый выполнял нагрузку, превышающую первоначальную на 25 Вт, при длительности педалирования на новой ступени не менее трех минут. В зависимости от результатов повторных велоэргометрических проб с каждым из препаратов были сформированы группы больных: I — с положительным антиангинальным эффектом, II — без клинического эффекта.

В процессе выполнения нагрузочной пробы исследовали потребление кислорода ( $\text{VO}_2$ ), мл/мин, с использованием аппарата “Спиrolит-II” (Германия), удельное потребление кислорода (УПК) ( $\text{УПК} = \text{VO}_2 / \text{мощность пороговой нагрузки}$ ), “кислородный пульс” ( $\text{O}_2\text{П}$ ) ( $\text{O}_2\text{П} = \text{VO}_2 / \text{ЧСС}$ , где ЧСС — частота сердечных сокращений), отражающий аэробную эффективность сердечного сокращения. Методом тетраполярной грудной реографии с использованием отечественного аппарата РПГ-2-02 исследовали сердечный индекс (СИ), л/мин/м<sup>2</sup>. По формуле Фика рассчитывали артерио-венозную разницу по кислороду ( $\text{ABPO}_2$ ) ( $\text{ABPO}_2 = \text{VO}_2 / \text{минутный объем крови}$ , ед.). На пороговом уровне ФН оценивали следующие показатели: двойное произведение (ДП) ( $\text{ДП} = \text{АД}$

систолическое  $\times$  ЧСС, ед.), тесно коррелирующее с  $\text{VO}_2$  миокардом и величиной коронарного кровотока [8]; среднее артериальное давление ( $\text{АДср}$ ) ( $\text{АДср} = \text{АД диастолическое} + 1/3 (\text{АД систолическое} - \text{АД диастолическое})$ ), мм рт.ст.); по формуле:  $\text{АДср} \times 79920 / \text{минутный объем крови}$ , рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин/с/см<sup>-5</sup>; механическую работу сердца (РС), кгм/мин/м<sup>2</sup>, вычисляли по формуле:  $(\text{СИ} \times 1,055) \times (\text{АДср} - 5) \times 13,6 / 1000$  [9]. Отношение  $\Delta\text{VO}_2 / \Delta\text{РС}$  в процессе выполнения ФН расценивали как аэробную эффективность сердечной деятельности, а отношение мощности пороговой ФН к соответствующей величине ДП ( $\text{W} / \Delta\text{ДП}$ ) трактовали как показатель эффективности энергетических затрат сердца. Исследования проводились на уровне пороговой мощности ФН: исходной (до приема лекарственных препаратов) и после приема препарата.

Полученные результаты исследований обработаны с использованием IBM SPSS v.21 for Windows. Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего арифметического M и среднеквадратичного отклонения (SD). Поскольку распределение всех изучаемых параметров соответствовало нормальному, для оценки различий между группами применяли t-критерий Стьюдента. При двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$  различия между группами считались статистически значимыми.

Представленная работа одобрена Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов перед исследованием получено письменное информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

Используя принятые нами критерии оценки переносимости ФН, эффективность однократного приема ПР была выявлена у 58% больных стенокардией, ИД — у 48%, НФ — у 55,7%. Исследуемые препараты вызывали повышение толерантности к ФН примерно на одинаковую величину: ПР — на 30 Вт, ИД — на 32,2 Вт, НФ — на 33 Вт. Пропорционально ФН наблюдался закономерный рост  $\text{VO}_2$  на 306,7 мл/мин, 396,7 мл/мин и 368,0 мл/мин, соответственно. Поскольку “кислородная стоимость” работы (УПК) несколько снизилась лишь под влиянием НФ, что, вероятно, связано с ощутимой вазодилатацией артерий малого круга кровообращения, свойственной антагонистам кальция [10], и, как следствие, ограничением участия дыхательных мышц при ФН, увеличение пороговой мощности нагрузки всецело обусловлено активизацией системы транспорта кислорода. Однако, как представлено в таблице 1, структура кислородообеспечения организма при приеме

Таблица 1

Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных СН с положительным эффектом однократного приема антиангинальных препаратов (1 группа) (M±SD)

Показатели	Исходно (n=34)	Пропранолол	p	Исходно (n=26)	Изосорбида динитрат	p	Исходно (n=29)	Нифедипин	p
W, Вт	45,5±22,5	75,5±24,2	0,001	44,6±28,0	76,8±20,7	0,001	38,6±16,8	71,6±17,7	0,001
VO <sub>2</sub> , мл/мин	851,3±352,2	1158,0±463,2	0,001	853,3±265,2	1250,0±394,1	0,001	801,9±256,2	1169,9±381,1	0,001
ДП, ед.	169,3±49,2	145,5±31,0	0,05	161,3±51,5	195,7±57,0	0,004	157,7±39,0	210,6±68,6	0,001
РС, кгм/мин/м <sup>2</sup>	8,1±3,2	8,3±2,8	0,4	8,1±3,6	9,0±4,3	0,021	6,5±2,8	10,3±5,2	0,003
СИ, д/мин/м <sup>2</sup>	4,6±1,7	4,9±1,7	0,3	4,7±2,2	5,2±2,3	0,015	4,2±1,7	5,9±2,6	0,001
ОПСС, дин/сек/см <sup>-5</sup>	1363±581	1237±567	0,11	1364±650	1134±488	0,042	1446±535	1008±409	0,001
УПК, мл/Вт	12,1±3,6	12,6±2,6	0,72	13,2±2,6	13,1±2,7	0,63	14,9±4,2	12,7±2,6	0,05
O <sub>2</sub> P, мл	8,3±2,0	12,3±3,2	0,001	8,4±1,7	10,6±1,8	0,001	8,6±2,7	9,3±2,3	0,16
ABPO <sub>2</sub> , ед.	10,2±3,2	14,6±4,9	0,001	10,3±4,4	14,4±6	0,018	11,0±4,3	11,4±4,9	0,3
W/ΔДП, ед.	0,71±0,15	1,04±0,27	0,001	0,9±0,39	0,9±0,4	0,82	1,0±0,79	0,88±0,82	0,42
ΔVO <sub>2</sub> /ΔPC, ед.	126,4±63,2	197,5±106,3	0,006	126,3±49,8	203,5±77,0	0,014	169,1±121,0	154,7±214,4	0,78

**Сокращения:** ABPO<sub>2</sub> — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение, O<sub>2</sub>P — «кислородный пульс», ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РС — механическая работа сердца, СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ΔVO<sub>2</sub>/ΔPC — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ΔДП — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

различных ААП препаратов существенно отличалась. Участие сердечной деятельности под влиянием ПР было минимальным и прирост мощности пороговой нагрузки осуществлялся практически при равнозначных по сравнению с исходными данными показателях РС (8,1±3,2 кг/мин/м<sup>2</sup> и 8,3±2,8 кг/мин/м<sup>2</sup>) и СИ (4,6±1,7 л/мин/м<sup>2</sup> и 4,9±1,7 л/мин/м<sup>2</sup>). Показатель ДП при этом на максимальной ФН даже не достиг первоначального порогового уровня, составив 145,5±31,0 ед. против 169,3±49,2 ед. (p=0,05). В то же время, увеличение толерантности к ФН на аналогичную величину после приема НФ сопровождалось интенсификацией РС, превысив первоначальные значения на 58,5% (p=0,003), повышением СИ на 40,5% (p<0,001) и ростом показателя ДП, отражающего VO<sub>2</sub> миокардом, со 157,7±39,0 ед. до 210,6±68,6 ед. (+35,5%; p=0,001), что, вероятно, и обусловило возможность активизации сердечной деятельности. Прием ИД также характеризовался более высокими пороговыми значениями СВ (увеличение СИ до 5,2±2,3 л/мин/м<sup>2</sup> против 4,7±2,2 л/мин/м<sup>2</sup> на исходном пороговом уровне; p=0,015) и ДП (195,7±57,0 ед. против 161,3±51,5 ед.; p=0,004). Однако ФН обеспечивалась меньшей величиной гемодинамических сдвигов по сравнению с действием НФ (рис. 1).

Как следует из представленных данных, увеличение пороговой мощности нагрузки после однократного приема исследуемых препаратов происходило при различном участии сердечной деятельности. Одинаковый объем дополнительной работы обеспечивался существенным увеличением СВ под влиянием НФ и при аналогичных гемодинамических показателях, по сравнению с первоначальной ФН,

после приема ПР. ИД занимает в этом ряду ААП промежуточное положение, индуцируя лишь сравнительно небольшой рост РС и СВ. Определенное сходство по реакции гемодинамики на нагрузку у НФ и ИД обусловлено сходством их фармакологических свойств. Оба препарата, являясь вазодилататорами, снижают так называемую посленагрузку, облегчая работу сердца, о чем свидетельствует статистически значимое снижение ОПСС на 30,3% и 16,8%, соответственно, а также уменьшают давление в малом круге кровообращения. Кроме того, эти лекарственные средства способны оптимизировать коронарное кровообращение в результате коронаролитического действия, снижения давления в левом желудочке сердца, перераспределения коронарного кровотока с увеличением его в субэндокардиальных слоях сердца, обеспечивая тем самым более полное и эффективное участие миокарда в инотропной функции.

Как указывалось выше, увеличение VO<sub>2</sub>, обусловившее выполнение дополнительной ФН после приема ПР, осуществлялось без увеличения СВ, что предполагает активизацию других звеньев в цепи кислородобеспечения организма. В данном случае ограничение энергозатрат сердца является стимулом к мобилизации экстракардиальных механизмов компенсации. Как следует из таблицы 1, ABPO<sub>2</sub> увеличилась с 10,2±3,2 ед. на исходной пороговой нагрузке до 14,6±4,9 ед. (+46,5%; p<0,001) на высоте ФН после приема бета-адреноблокатора. Более интенсивная экстракция кислорода из крови обусловлена удлинением времени прохождения крови по микрососудистому руслу на фоне снижения ЧСС, о чем свидетельствует значительный прирост показателя O<sub>2</sub>P (VO<sub>2</sub>

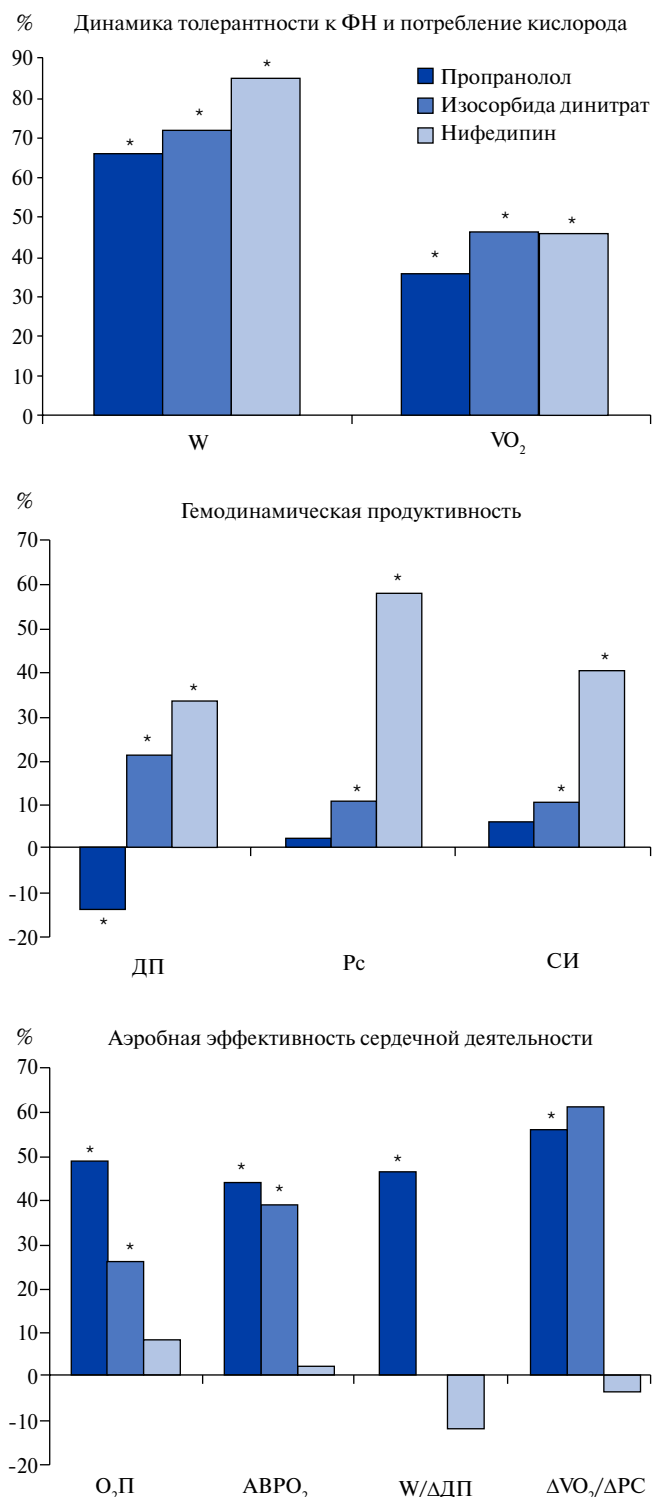


за одно сердечное сокращение) на 48,7% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, имеются многочисленные сведения о способности бета-адреноблокаторов снижать сродство гемоглобина к кислороду, в результате чего усиливается его деоксигенация на периферии [11, 12]. Представленные данные указывают на рост экономизации гемодинамических процессов. Подтверждением этому является существенное увеличение показателя  $\Delta VO_2/\Delta PC$ , отражающего аэробную эффективность сердечной деятельности, со  $126,4 \pm 63,2$  ед. до  $197,5 \pm 106,3$  ед. ( $p = 0,006$ ). Обращает также внимание увеличение на 46,5% ( $p < 0,001$ ) показателя  $W/\Delta DP$ , позволяющего в определенной мере судить об эффективности коронарного кровотока в процессе выполнения ФН.

На представленном рисунке продемонстрировано, что увеличение толерантности к ФН после однократного приема НФ осуществлялось без дополнительного участия экстракардиальных факторов кислородобеспечения, обеспечивающих увеличение аэробной эффективности сердечной деятельности. На это указывают идентичные исходным показатели  $ABPO_2$ ,  $O_2P$ ,  $\Delta VO_2/\Delta PC$ . Данное обстоятельство обосновывает причины отсутствия положительных сдвигов показателя эффективности коронарного кровотока ( $W/\Delta DP$ ).

Таким образом, увеличение  $VO_2$  и обусловленный им рост переносимости ФН осуществлялся в данном случае исключительно усилением гемодинамической продуктивности. Активация работы сердца, в свою очередь, в значительной мере связана с ростом резервных возможностей миокардиальной гемоперфузии в результате мощного коронаролитического действия препарата. Следовательно, антиангинальный эффект НФ достигается повышением энергетической “стоимости” сердечной деятельности, ростом ее функционального напряжения. Вероятно, с этим обстоятельством связан факт неблагоприятного эффекта дигидропиридиновых производных I поколения (короткодействующие НФ) при применении у больных ИБС, АГ и сердечной недостаточностью [13]. Безусловно, аэробно-гемодинамические сдвиги на фоне приема антагонистов кальция III поколения будут иметь некоторые особенности, но цель настоящего исследования, как указывалось выше, заключается в выявлении принципиально возможных механизмов антиангинального действия при использовании препаратов с наиболее ярко выраженными свойствами исследуемого класса лекарственных средств, а не поиски своеобразия фармакодинамики того или иного представителя данной фармакологической группы.

Прием ИД сопровождался статистически значимым увеличением показателей, отражающих активизацию экстракардиальных факторов кислородтранспортной системы — усиление экстракции кислорода



**Рис. 1.** Процентные изменения пороговых значений показателей у больных СН I группы после однократного приема антиангинальных препаратов по сравнению с исходными пороговыми данными.

**Примечание:** \* — статистически значимые изменения.

**Сокращения:**  $ABPO_2$  — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение,  $O_2P$  — “кислородный пульс”, СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, РС — механическая работа сердца, ФН — физическая нагрузка,  $\Delta VO_2/\Delta PC$  — аэробная эффективность сердечной деятельности,  $VO_2$  — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки,  $W/\Delta DP$  — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

Таблица 2

**Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных СН  
с отсутствием эффекта на однократный прием антиангинальных препаратов (2 группа) (M±SD)**

Показатели	Исходно (n=24)	Пропранолол	p	Исходно (n=28)	Изосорбид динитрат	p	Исходно (n=23)	Нифедипин	p
W, Вт	75,0±23,8	70,8±27,9	0,17	70,6±23,8	69,1±24,2	0,84	72,1±26,3	75,0±23,3	0,21
VO <sub>2</sub> , мл/мин	1129±430	1214±435	0,13	1151±401	1170±344	0,71	1207±401	1252±344	0,82
ДП, ед.	198,7±59,8	140,9±31,7	0,001	204,3±38,8	190,5±53,0	0,11	197,4±50,1	198,8±55,2	0,02
РС, кгм/мин/м <sup>2</sup>	9,2±5,3	7,8±3,3	0,23	9,6±4,2	8,5±4,1	0,08	9,1±4,7	9,5±4,1	0,34
СИ д/мин/м <sup>2</sup>	5,3±2,9	4,8±1,9	0,43	5,4±2,3	4,9±2,1	0,2	5,2±2,4	5,9±2,6	0,22
ОПСС, дин/сек/см <sup>-5</sup>	1331±677	1216±548	0,69	1221±625	1276±710	0,59	1277±909	928±387	0,04
УПК, мл/Вт	12,8±2,2	12,7±3,4	0,94	12,6±2,8	13,3±2,7	0,45	13,01±3,3	14,6±2,9	0,51
O <sub>2</sub> P, мл	9,6±3,3	12,3±3,6	0,001	9,91±2,8	14,1±13,6	0,14	10,2±2,8	9,6±2,1	0,18
ABPO <sub>2</sub> , ед.	13,0±5,6	15,1±6,9	0,32	12,3±5,0	13,5±4,7	0,34	11,9±4,1	11,7±4,1	0,48
W/ΔДП, ед.	0,71±0,15	1,04±0,27	0,001	0,7±0,22	0,77±0,44	0,4	0,9±0,49	0,86±0,54	0,71
ΔVO <sub>2</sub> /ΔPC, ед.	184,9±102,3	218,9±107,2	0,42	147,9±56,3	170,4±72,2	0,27	181,9±111,1	169,3±74,6	0,46

**Сокращения:** ABPO<sub>2</sub> — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение, O<sub>2</sub>P — «кислородный пульс», ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РС — механическая работа сердца, СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ΔVO<sub>2</sub>/ΔPC — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ΔДП — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

на периферии: рост ABPO<sub>2</sub> с 10,3±4,4 ед. до 14,4±6,0 ед. (p=0,018), O<sub>2</sub>P с 8,4±1,7 мл до 10,6±1,8 мл (p<0,001). Обусловленная этим экономизация сердечной деятельности сопровождалась увеличением гемодинамической эффективности, на что указывает повышение показателя ΔVO<sub>2</sub>/ΔPC со 126,3±49,8 ед. на исходном этапе пороговой нагрузки до 203,5±77,0 ед. после приема ИД (p=0,014).

Обращают внимание более высокие исходные значения пороговой мощности ФН у пациентов, не показавших увеличения ее переносимости (2 группа), по сравнению с больными с положительным эффектом препаратов (1 группа) (табл. 1, 2). Толерантность к ФН у последних приблизилась к исходным пороговым показателям представителей 2 группы лишь после эффективного приема ААП. Можно предположить, что у больных 2 группы компенсаторные механизмы, создавшие условия для более высокой переносимости нагрузки, были реализованы ранее, спонтанно. Для мобилизации подобных механизмов у пациентов 1 группы потребовалось введение медикаментов с определенными свойствами.

Следует подчеркнуть, что аналогичная исходной ФН после приема ПР у больных 2 группы выполнялась с более экономными энергозатратами сердечной деятельности, на что указывает снижение пороговых значений ДП на 29%, повышение показателя O<sub>2</sub>P на 22,0% и W/ΔДП, отражающего эффективность коронарного кровотока, на 46,5% (p<0,001). Из этого явствует, что, даже не приводя к росту переносимости ФН, бета-адреноблокаторы оказывают кардиопротекторное действие у больных стенокардией.

Таким образом, как показано на примере исследуемых препаратов, реализация медикаментозного антиангинального эффекта может осуществляться различным путем: за счет повышения гемодинамической продуктивности (НФ), экономизации сердечной деятельности и, как следствие, роста гемодинамической эффективности (ПР) или сочетания того и другого (ИД). Однако объединяющим фактором этих процессов является повышение функциональных возможностей кислородтранспортной системы организма в целом как бы в обход стабильной выраженности стенозирования артериального коронарного русла. Именно эти преобразования энергообмена в условиях ограничения коронарного кровотока обеспечивают увеличение переносимости ФН и представляют собой общий принцип фармакодинамики ААП. Первостепенное значение в данном случае приобретают экстракардиальные факторы: дилатация артериол на периферии и снижение посленагрузки, уменьшение давления в малом круге кровообращения, увеличение экстракции кислорода из крови на периферии и др. Подобные сдвиги приводят к более экономному расходу энергетических резервов сердца и росту эффективности сердечной деятельности. С этих позиций особенности аэробно-гемодинамического обеспечения ФН под влиянием бета-адреноблокаторов можно рассматривать как прогностически наиболее благоприятные у больных ИБС. Продуктивность гемодинамики, нарастание которой определяется как основной фактор кислородобеспечения у НФ, зависит от резерва миокардиальной перфузии, лимитированного коронарным стенозом,

а также эффективности коронарного кровотока. Последняя, в свою очередь, обусловлена состоянием микроциркуляции миокарда, величиной конечного диастолического давления в левом желудочке, оказывающего влияние на кровоток в субэндокардиальных слоях миокарда, продолжительностью диастолы, толщиной стенки камер сердца и т.д. Коронаролитические свойства присущи антагонистам кальция и нитратам. Однако в условиях стенозирующего атеросклероза коронарного русла антиишемическое действие этого фактора, по-видимому, имеет ограниченное значение. Это подтверждается антиангинальной неэффективностью целого ряда лекарственных препаратов с мощными коронаролитическими свойствами, существенно превосходящими таковые у нитроглицерина (папаверин, эуфиллин, хлорацетин, карбохромен и др.) [14], но с отсутствием или недостаточным влиянием на экстракардиальные системы компенсации.

Наименее благоприятная комбинация сдвигов исследуемых параметров возникает после приема НФ, так как положительный клинический эффект достигается вследствие увеличения гемодинамической продуктивности, то есть слишком расточительным, неэкономным путем.

### Заключение

Антиангинальный эффект лекарственных препаратов, ассоциирующийся с ростом переносимости ФН, обусловлен, прежде всего, экстракардиальными факторами, направленными на активизацию различных звеньев кислородтранспортной системы организма, обеспечивающих доставку дополнительного количества кислорода работающим органам (мышцам).

### Литература

- Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol 1. M.: Logosfera, 2010. p. 624. Russian (Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Том 1. М.: Логосфера, 2010 с. 624).
- The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. AD Kjemm, TF Ljusher, PV Serruis (eds). M.: GJeOTAR-Media, 2011. p. 2289. Russian (Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. А.Д. Кэмм, Т.Ф. Люшер, П.В. Серруис (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. с. 2289).
- Albertal M, Regar EM, Langenhove1 GVan et al. On behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloonangioplasty. Eur. Heart J 2002; 23: 133-8.
- Aleksandrov AA, Chukaeva II. Microcirculatory ischemia and statins: interventional cardiology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 1: 48-54. Russian (Александров А.А., Чукаева И.И. Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007, 1: 48-54).
- Dedov II. Diabetes mellitus: technologies in diagnostics, treatment and prevention (plenary lecture). Diabetes mellitus 2010; 3 (48): 6-13. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет 2010, 3 (48): 6-13).
- Majorov AJu. Congress IDF-2011: new treatment of patients with DM type 2. Jeftektivnaja farmakoterapija 2012; 45: 2-4. Russian (Майоров А.Ю. Конгресс IDF-2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа. Эффективная фармакотерапия 2012, 45: 2-4).
- Guyton CA. Textbook of Medical Physiology. Guyton CA, Hall JE (eds). Elsevier Saunders 2006. p. 1168.
- Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. 3 edition. M.: MEDpress-inform 2007. p. 328. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. 3 издание. М.: МЕДпресс-информ, 2007. с. 328).
- Brin VB. The Physiology of Systematic Blood Circulation. Formulae and Calculations. Rostov: Rostovskij universitet, 1984. p. 88. Russian (Брин В.Б. Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты. Ростов: Ростовский университет, 1984. с. 88).
- Clinical pharmacology. Kukes VG (eds). M.: GJeOTAR-Media, 2013. p. 1056. Russian (Клиническая фармакология. Кукуес В.Г. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 1056).
- Ljul'man H, Mor K, Hajn N. Visual pharmacology. M.: Mir, 2008. p. 384. Russian (Льюльман Х, Мор К, Хайн Н. Наглядная фармакология. М.: Мир 2008. с. 384).
- Pathophysiology. Vol.2. Novickij VV, Gol'dberg ED, Urazova OI (eds). M.: GJeOTAR-Media, 2013. p. 635. Russian (Патофизиология. Том 2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 635).
- Karpova NJu, Rashid MA. Coronary artery disease and arterial hypertension: new application of calcium antagonists. Lechebnoe delo 2009; 3: 50-9. Russian (Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия: новые возможности применения антагонистов кальция. Лечебное дело 2009, 3: 50-9).
- Votchall BE. Sketches of Clinical Pharmacology. M.: MIA, 2007. p. 464. Russian (Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: МИА, 2007. с. 464).