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

**Резюме**

**Целью** исследования явилось выявить возможные варианты аэробно-гемодинамических механизмов повышения переносимости физической нагрузки у больных стенокардией напряжения 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 стенокардией напряжения II-IV функционального класса мужского пола (средний возраст 55,2±2,1 года), которым проводили парные велоэргометрические пробы до и после однократного приема средних терапевтических доз пропранолола (обзидан) (n=58), изосорбида динитрата (нитросорбид) (n=54), нифедипина (коринфар) (n=52). На пороговой мощности физической нагрузки (ФН) исследовали потребление кислорода VO2, сердечный индекс (СИ), артериовенозную разницу по кислороду (АВРО2), периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), двойное произведение (ДП).

**Результаты.** Эффективность однократного применения нифедипина была выявлена у 55,5% больных стенокардией напряжения, изосорбида динитрата – у 48%, пропранолола – у 58%. Прирост мощности пороговой нагрузки обеспечивался адекватным увеличением VO2, которое после приема пропранолола осуществлялось при аналогичных исходным показателях СИ (4,6±1,7 л/мин/м2и 4,9±1,7 л/мин/м2). При этом АВРО2 превысила исходные пороговые данные на 43,1% (р<0,001). Увеличение толерантности к ФН на аналогичную величину после приема нифедипина сопровождалось повышением СИ по сравнению с первоначальными значениями на 40,5% (р<0,001) и ростом ДП со 157,7±39,0 ед до 210,0±68,6 ед (р<0,001). Показатель АВРО2 не претерпел изменений. Прием изосорбида динитрата также характеризовался достоверно более высокими пороговыми значениями СИ и ДП, однако, менее выраженными по сравнению с действием пропранолола (на 9,6 и 17,6%), которые, в то же время, сопровождались ростом экстракции кислорода из крови на 39,8% (р=0,018).

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

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

**Список сокращений**

ААП – антиангинальные прапараты, АВРО2 - артерио-венозная разница по кислороду,АДср - среднее артериальное давление, ДП - двойное произведение, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИД - изосорбид динитрат, КА – коронарные артерии, О2П - «кислородный пульс», НФ – нифидипин, ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление, ПР – пропранолол, РС – механическая работа сердца, СВ – сердечный выброс, СН – стенокардия напряжения, СИ - сердечный индекс, УПК - удельное потребление кислорода, ЧCC – частота сердечных сокращений, ФН – физическая нагрузка, ∆VO2/∆РС – аэробная эффективность сердечной деятельности, VO2 - потребление кислорода, W –мощность физической нагрузки, W/ДП - показатель эффективности энергетических затрат сердца.

**Введение**

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС), и наиболее распространенной ее формы – стенокардии напряжения, 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), медикаментозная терапия стенокардии не потеряла своего значения. Это обусловлено ограниченными возможностями использования хирургического и эндоваскулярного лечения, в ряде случаев техническими факторами, препятствующими применению методов реваскуляризации миокарда в полной мере, наличием особых формы стенокардии (вазоспастическая). Кроме того, в многочисленных работах убедительно показано, что нарушения микрогемоциркуляции миокарда являются важнейшим патогенетическим механизмом развития ишемии ткани [1, 2]. В исследованиях DEBATE I (Doppler End Points Trail 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 коронарных артерий, степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим клиническое состояние больных и их долговременный 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 коронарных артерий у 31 % больных сахарным диабетом [4]. В этой связи 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.

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 стенокардией напряжения (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 стенокардией напряжения 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 стенокардией напряжения II–IV функционального класса, мужского пола (средний возраст 55,2±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) нестабильными цифрами 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 (нитросорбид, Акрихин ФКХ, Россия) - 20 мг (n=54); бета-адреноблокаторов - пропранолола (обзидан, Изофарма Гмбх, Германия) - 40 мг (n=58), блокаторов кальциевых каналов – нифедипина (коринфар, Плива.Хорватеки д.о.о., Хорватия) - 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 физической нагрузке при повторном исследовании считалось в том случае, если исследуемый выполнял нагрузку, превышающую первоначальную, на 25 Вт при длительности педалирования на новой ступени не менее 3-х минут. В зависимости от результатов повторных велоэргометрических проб с каждым из препаратов были сформированы группы больных: I – c положительным антиангинальным эффектом, II - без клинического эффекта.

В процессе выполнения нагрузочной пробы исследовали потребление кислорода (VO2, мл/мин) с использованием аппарата «Спиролит-II» (Германия), удельное потребление кислорода (УПК=VO2/мощность пороговой нагрузки), «кислородный пульс» (О2П=VO2/ЧСС, где ЧCC – 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/м2). По формуле Фика рассчитывали артерио-венозную разницу по кислороду (АВРО2=VO2/минутный объем крови, ед). На пороговом уровне физической нагрузки оценивали следующие показатели: двойное произведение (ДП=АД систолическое × ЧСС, ед), тесно коррелирующее с потреблением кислорода миокардом и величиной коронарного кровотока [8]; среднее артериальное давление (АДср=АД диастолическое + 1/3(АД систолическое **-** АД диастолическое)), мм рт ст); по формуле: АДср×79920/минутный объем крови, рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин/c/см-5); механическую работу сердца (РС, кгм/мин/м2) вычисляли по формуле: (СИ×1,055)×(АДср–5)×13,6/1000 [9]. Отношение ∆VO2/∆РС в процессе выполнения физической нагрузки расценивали как аэробную эффективность сердечной деятельности, а отношение мощности пороговой ФН к соответствующей величине ДП (W/∆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 Statistic 21» for Windows. Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего арифметического М 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 Хельсинской декларации. У всех пациентов перед исследованием получено письменное информированное согласие.

**Результаты и обсуждение**

Используя принятые нами критерии оценки переносимости ФН, эффективность однократного приема пропранолола (ПР) была выявлена у 58% больных стенокардией, изосорбида динитрата (ИД) – у 48 %, нифедипина (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 потребления кислорода (VO2) 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 антогонистам 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 табл. 1, структура кислородообеспечения организма при приеме 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/м2 и 8,3±2,8 кг/мин/м2) и СИ (4,6±1,7 л/мин/м2 и 4,9±1,7 л/мин/м2). 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 (р=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% (р=0,003), повышением СИ на 40,5% (р<0,001) и ростом показателя ДП, отражающего потребление миокардом кислорода, со 157,7±39,0 ед до 210,6±68,6 ед (+35,5%; р=0,001), что, вероятно, и обусловило возможность активизации сердечной деятельности. Прием ИД также характеризовался более высокими пороговыми значениями сердечного выброса (увеличение СИ до 5,2±2,3 л/мин/м2 против 4,7±2,2 л/мин/м2 на исходном пороговом уровне; р=0,015) и ДП (195,7 ±57,0 ед против 161,3±51,5 ед; р=0,004). Однако ФН обеспечивалась меньшей величиной гемодинамических сдвигов по сравнению с действием НФ (рис.).

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 коронарлитического 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 потребления кислорода, 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 табл. 1, АВРО2 увеличилась с 10,2±3,2 ед на исходной пороговой нагрузке до 14,6±4,9 ед (+46,5%; р<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 О2П (потребление кислорода за одно сердечное сокращение) на 48,7% (р<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 ∆VO2/∆Рc, отражающего аэробную эффективность сердечной деятельности, со 126,4±63,2 ед до 197,5±106,3 ед (р=0,006). Обращает также внимание увеличение на 46,5% (р<0,001) показателя W/∆ДП, 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 АВРО2,О2П, ∆VO2/∆Рc. Данное обстоятельство обосновывает причины отсутствия положительных сдвигов показателя эффективности коронарного кровотока (W/∆ДП).

Таким образом, увеличение потребления кислорода 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 нифедипины) 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 на периферии: рост АВРО2 с 10,3±4,4 ед до 14,4±6,0 ед (р=0,018), О2П с 8,4±1,7 мл до 10,6±1,8 мл (р<0,001). Обусловленная этим экономизация сердечной деятельности сопровождалась увеличением гемодинамической эффективности, на что указывает повышение показателя ∆VO2/∆Рc со 126,3±49,8 ед на исходном этапе пороговой нагрузки до 203,5±77,0 ед после приема ИД (р=0,014).

Обращает внимание более высокие исходные значения пороговой мощности ФН у пациентов, не продемонстрировавших 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 О2П на 22,0% и W/∆ДП, отражающего эффективность коронарного кровотока, на 46,5% (р<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 при ФН 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, хлорацизин, карбохромен и др.) [14], но 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.

**Выводы**

1. Антиангинальный эффект лекарственных препаратов, ассоциирующийся с ростом переносимости ФН, обусловлен, прежде всего, экстракардиальными факторами, направленными на активизацию различных звеньев кислородтранспортной системы организма, обеспечивающими доставку дополнительного количества кислорода работающим органам (мышцам).
2. В условиях стабильного уровня стенотического поражения коронарного русла интенсификация кислородтранспортной системы, обеспечивающая рост переносимости ФН, может быть обусловлена преимущественным ростом гемодинамической продуктивности (НФ – прогностически наименее благоприятный вариант, так как он ассоциируется с истощением энергетических ресурсов сердца), активизацией экстракардиальных факторов кислородобеспечения организма на фоне экономизации сердечной деятельности и повышения гемодинамической эффективности (ПР) и сочетанием этих механизмов (ИД).
3. Реализация антиишемического действия препарата только в рамках сердечно деятельности (включая снижение пред- и посленагрузки) не может в полной мере обеспечить рост толерантности к ФН (пример: действие ПР во 2 группе больных), т.е. не сопровождается антиангинальным эффектом.
4. Отсутствие эффекта антиангинальных препаратов у больных стенокардией может быть связано с исчерпанием резервных возможностей компенсаторных факторов в результате спонтанной их реализации до приема лекарственных средств или существенного ограничения в силу различных причин. Однако снижение энергетических затрат сердца при меньшем функциональном напряжении коронарного кровотока дает основание рекомендовать использование бета-адреноблокаторов и у этого контингента пациентов.
5. Поиски новых ААП должны быть направлены на разработку лекарственных средств, осуществляющих активизацию различных компонентов системы транспорта кислорода при одновременном ограничении участия сердечной деятельности при выполнении ФН.

Список литературы

1. Braunwald’s Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol 1. М.: Logosfera, 2010. p. 624. Russian (Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Том 1. М.: Логосфера, 2010 с. 624).
2. 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).
3. 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.
4. Aleksandrov AA, Chukaeva II. Mircocirculatory 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](http://cyberleninka.ru/journal/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii) 2007, 1: 48-54).
5. 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).
6. Majorov AJu. Congress IDF-2011: new treatment of patients with DM type 2. Jeffektivnaja 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).
7. Guyton CA. Textbook of Medical Physiology. Guyton CA, Hall JE (eds). Elsevier Saunders 2006. p. 1168.
8. 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.
9. Brin VB. The Physiology of Systematic Blood Circulation. Formulae and Calculations. Rostov: Rostovskij universitet, 1984. р. 88. Russian (Брин В.Б. Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты. Ростов: Ростовский университет, 1984. с. 88).
10. Clinical pharmacology. Kukes VG (eds). M.: GJeOTAR-Media, 2013. р. 1056. Russian (Клиническая фармакология. Кукес В.Г. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 1056).
11. Ljul'man H, Mor K, Hajn N. **Visual pharmacology. M.: Mir, 2008. p. 384.** Russian (**Люльман Х, Мор К, Хайн Н. Наглядная фармакология. М.: Мир 2008. с. 384).**
12. Pathophysiology. Vol.2. Novickij VV, Gol'dberg ED, Urazova OI (eds). M.: GJeOTAR-Media, 2013. р. 635. Russian (Патофизиология. Том 2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 635).
13. 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).
14. Votchal BE. Sketches of Clinical Pharmacology. M.: MIA, 2007. р. 464. Russian (Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: МИА, 2007. с. 464).

**Таблица 1**

Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных стенокардией напряжения с положительным эффектом на однократный прием антиангинальных препаратов (1 группа) (М±SD)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Исходно** | **Про-****пранолол**  | **р** | **Исходно** | **Изосорбида динитрата**  | **р** | **Исходно** | **Нифеди-****пин**  | **р** |
| (n=34) | (n=26) | (n=29) |
| **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** |
| **VO2**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/м2 | 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/м2 | 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-5 | 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** |
| **О2Р****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 |
| **АВРО2**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/∆ДП****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 |
| **∆VO2/∆Рс****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.** АВРО2 - артерио-венозная разница по кислороду,ДП - двойное произведение, О2П - «кислородный пульс», ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление, РС – механическая работа сердца, СИ - сердечный индекс, УПК - удельное потребление кислорода, ЧCC – частота сердечных сокращений, ∆VO2/∆РС – аэробная эффективность сердечной деятельности, VO2 - потребление кислорода, W –мощность физической нагрузки, W/∆ДП - показатель эффективности энергетических затрат сердца.

**Таблица 2**

Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных стенокардией напряжения с отсутствием эффекта на однократный прием антиангинальных препаратов (2 группа) (М±SD)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Исходно** | **Про-****пранолол**  | **р** | **Исходно** | **Изосорбид динитрат**  | **р** | **Исходно** | **Нифеди-****пин** | **р** |
| (n=24) | (n=28) | (n=23) |
| **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 |
| **VO2**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/м2 | 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/м2 | 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-5 | 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 |
| **О2Р****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 |
| **АВРО2**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/∆ДП****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 |
| **∆VO2/∆Рс****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.** АВРО2 - артерио-венозная разница по кислороду,ДП - двойное произведение, О2П - «кислородный пульс», ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление, РС – механическая работа сердца, СИ - сердечный индекс, УПК - удельное потребление кислорода, ЧCC – частота сердечных сокращений, ∆VO2/∆РС – аэробная эффективность сердечной деятельности, VO2 - потребление кислорода, W –мощность физической нагрузки, W/∆ДП - показатель эффективности энергетических затрат сердца.

**Рисунок.** Процентные изменения пороговых значений показателей у больных стенокардией напряжения 1 группы после однократного приема антиангинальных препаратов по сравнению с исходными пороговыми данными.

**Примечание.** \* - статистически значимые изменения.

**Сокращения.** АВРО2 - артерио-венозная разница по кислороду, ДП - двойное произведение, О2П - «кислородный пульс», СИ - сердечный индекс, РС – механическая работа сердца, ФН – физическая нагрузка, ∆VO2/∆РС – аэробная эффективность сердечной деятельности, VO2 - потребление кислорода, W –мощность физической нагрузки, W/∆ДП - показатель эффективности энергетических затрат сердца.