

ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА НА АЭРОБНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ АНТИАНГИНАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ПРЕПАРАТА И ОТСУТСТВИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПОСЛЕ ЕГО ПРИЕМА

А.П. Васильев*, Н.Н. Стрельцова

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель исследования: оценить динамику аэробно-гемодинамических показателей при физической нагрузке (ФН) под влиянием типичного представителя фармакологической группы бета-адреноблокаторов (БАБ) пропранолола у больных стенокардией напряжения с положительным антиангинальным действием препарата и отсутствием клинического эффекта после его приема.

Материал и методы. Пятидесяти восьми больным стенокардией напряжения II–IV функционального класса (средний возраст — 54,2 [48,5; 59,5] года) последовательно проводили спирометрические пробы до и после приема 40 мг пропранолола (Обзидана, производитель — «Изис Фарма ГмбХ», Германия). На пороговом уровне ФН оценивали потребление кислорода (VO_2), удельное потребление кислорода, сердечный индекс (СИ), двойное произведение (ДП), расчетным методом определяли общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериовенозную разницу по кислороду ($ABPO_2$), механическую работу сердца (РС).

Результаты исследования. Эффективность однократного приема Обзидана, отмечена у 58,6% больных стенокардией (1-я группа); при этом толерантность к ФН повысилась с 50,0 [25,0; 75,0] до 75,0 [50,0; 100,0] Вт. У остальных исследуемых (2-я группа) антиангинального эффекта не зарегистрировано. На первом этапе (уровень первоначальной пороговой нагрузки) прием пропранолола характеризовался экономизацией сердечной деятельности: статистически значимым снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (АД), СИ, РС. Это закономерно приводило к сокращению потребности миокарда в кислороде (снижение ДП со 163,0 [134,5; 218,5] до 102,0 [90,0; 142,5] ед.; $p < 0,001$) и предопределило антиишемическое действие препарата. На 2-м этапе (максимальная ФН) прирост ФН, обусловленный увеличением VO_2 с 738,0 [604,5; 1148,0] до 972,0 [774,5; 1458,0] мл/мин, осуществлялся за счет более полной экстракции кислорода из крови на периферии (увеличение $ABPO_2$; $p < 0,002$). Во 2-й группе больных, несмотря на отсутствие прироста переносимости ФН, прием пропранолола характеризовался более низкими пороговыми значениями ДП, то есть аналогичная исходной нагрузке выполнялась при меньших энергозатратах сердца.

Заключение. Таким образом, антиишемическое действие пропранолола обусловлено снижением энергетических затрат сердечной деятельности и ограничением гемодинамической продуктивности, эффективно компенсируемой ростом экстракции кислорода из крови при ФН. Полученные данные свидетельствуют о том, что многофакторный характер БАБ на уровне целостного организма является непременным условием их антиангинального эффекта. У больных стенокардией с отсутствием прироста толерантности к ФН после приема пропранолола последний тем не менее оказывает антиишемическое действие, ограничивая функциональное напряжение коронарного кровотока.

Ключевые слова: стенокардия, пропранолол, механизм антиангинального действия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Влияние пропранолола на аэробно-гемодинамическое обеспечение физической нагрузки у больных стенокардией напряжения с положительным антиангинальным действием препарата и отсутствием клинического эффекта после его приема. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>

EFFECT OF PROPRANOLOL ON AEROBIC-HEMODYNAMIC SUPPORT OF PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH EFFORT ANGINA, POSITIVE ANTIANGINAL ACTION AND THE ABSENCE OF CLINICAL EFFECT AFTER PROPRANOLOL-BASED TREATMENT

Alexander P. Vasilyev*, Nina N. Streltsova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Aim. To analyze the changes in the aerobic-hemodynamic parameters during physical exercise in patients with effort angina administered with reference non-selective beta-blocker propranolol (Obsidan) with positive antianginal action and the absence of clinical effect after the drug intake.

Material and Methods. A total of 58 patients (mean age of 54.2 [48.5; 59.5] years) with effort angina of functional class II–IV were examined with spiro-veloergometry tests before and after administration of propranolol (Obsidan: manufactured by Isis Pharma GmbH, Germany) at a dose of 40 mg. At threshold physical activity the following parameters were assessed: oxygen consumption (VO_2), specific oxygen consumption, cardiac index (CI), rate pressure product (RPP); total peripheral vascular resistance (TPVR), arteriovenous oxygen difference ($a-vDO_2$) and mechanical work of the heart (HW).

Results. The efficacy of single-dose obsidian was observed in 58.6% of patients with angina (group 1); in this, tolerance to physical exercise increased from 50.0 [25.0; 75.0] W to 75.0 [50.0; 100.0] W. In the rest of patients (group 2), no antianginal effect was registered. At the first stage (at initial threshold physical activity level), administration of propranolol was characterized by saving pattern of heart function: statistically significant decrease in the heart rate, mean arterial pressure, CI and HW. This naturally resulted in reduction of myocardial oxygen demand (decrease in RPP from 163.0 [134.5; 218.5] U to 102.0 [90.0; 142.5] U; $p < 0.001$) and predetermined the drug anti-ischemic action. At the second stage (maximum physical effort), an increase in the physical activity, caused by increase in VO_2 from 738.0 [604.5; 1148.0] mL/min to 972.0 [774.5; 1458.0] mL/min, occurred due to higher oxygen extraction from peripheral blood ($a-vDO_2$ increase; $p < 0.002$). In group 2, despite the absence of an increase in tolerance to physical exercise, administration of propranolol was characterized by low RPP threshold i.e. the physical effort similar to the initial level was performed at a lower cardiac energy consumption.

Conclusion. Therefore, anti-ischemic effect of Obsidan was due to a decrease in the energy expenditure of the cardiac function along with a limitation in the hemodynamic productivity efficiently compensated by an increase in the oxygen extraction from circulating blood during physical activity.

Keywords: angina, propranolol, antianginal mechanism

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Effect of Propranolol on Aerobic-Hemodynamic Support of Physical Activity in Patients with Effort Angina, Positive Antianginal Action and the Absence of Clinical Effect after Propranolol-Based Treatment. The Siberian Medical Journal. 2019;34(1):118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), прежде всего наиболее распространенная ее форма — стенокардия напряжения, является основной проблемой в клинике внутренних болезней. Это обусловлено высотой заболеваемости ИБС, характеризующейся снижением качества жизни значительной части населения, высокой инвалидизацией и летальностью. Данное обстоятельство определяет необходимость постоянного совершенствования методов лечения коронарной недостаточности. Наряду с получившей большое распространение в последнее время хирургической реваскуляризацией миокарда (чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование) не потеряла своего значения и медикаментозная терапия. Данное обстоятельство связано с тем, что в России доступность чрескожных коронарных вмешательств все еще остается недостаточной. Кроме того, имеется довольно многочисленная группа больных, которым невоз-

можно провести реваскуляризацию миокарда. Прежде всего это пациенты с диабетической микроангиопатией миокарда, их число прогрессивно увеличивается.

Среди антиангинальных препаратов сегодня первостепенное значение придается бета-адреноблокаторам (БАБ), сочетающим в себе выраженное антиишемическое действие и способность улучшения прогноза при ИБС [1–4]. Механизм антиишемического действия БАБ довольно детально изучен во второй половине XX века и в основном сводится к тому, что под влиянием препаратов этой фармакологической группы происходит уменьшение потребности миокарда в кислороде в результате снижения ЧСС, АД, сократимости миокарда и увеличения времени диастолической перфузии коронарного русла при снижении ЧСС [2, 4, 5].

Эффект антиангинальных препаратов у больных стенокардией напряжения ассоциируется с увеличением переносимости ФН, лимитируемых возникновением ишемии миокарда.

Однако с позиции современных представлений о механизме антиангинального действия БАБ объяснить увеличение толерантности к ФН трудно, поскольку данные лекарственные средства, ограничивая инотропную функцию сердца, препятствуют росту сердечного выброса — основного компонента системы транспорта кислорода и, как следствие, адекватному энергоснабжению скелетных мышц. Интенсификация кислородобеспечения в данном случае достигается мобилизацией компенсаторных механизмов, перестройкой в системе транспорта кислорода. Анализ факторов компенсации энергетических процессов ФН при ограничении гемодинамической продуктивности под влиянием БАБ имеет большое теоретическое значение, т. к. оценка изменений, происходящих на уровне целостного организма, позволит расширить наши представления о механизмах антиангинального действия данной фармакологической группы и, возможно, наметить направление поиска новых лекарственных препаратов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка динамики аэробно-гемодинамических показателей при ФН под влиянием типичного представителя фармакологической группы БАБ пропранолола у больных стенокардией напряжения с положительным антиангинальным действием и отсутствием клинического эффекта.

Материал и методы

Исследовано 58 больных стенокардией напряжения II–IV функционального класса, мужского пола (средний возраст — 54,2 [48,5; 59,5] года). Всем больным проводили спирометрическую пробу в режиме непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузки после предварительной 7-дневной отмены лекарственных препаратов с антиангинальным действием. Скорость педалирования — 60 об./мин. Начальная ступень — 25 Вт с последующим увеличением нагрузки каждые 5 мин на 25 Вт до достижения критериев прекращения теста [6]. Через сутки осуществляли повторные нагрузочные тесты спустя 1 ч после приема 40 мг пропранолола (Обзидан, производитель — «Изис Фарма ГмбХ», Германия). Увеличение толерантности к ФН считали в том случае, если исследуемый выполнял нагрузку, превышающую первоначальную на 25 Вт при длительности педалирования на новой ступени не менее 3 мин. В зависимости от результатов повторных велоэргометрических проб были сформированы группы больных: 1-я — с положительным эффектом препарата ($n=34$), 2-я — без эффекта ($n=24$).

В процессе выполнения нагрузочной пробы исследовали потребление кислорода (VO_2 , мл/мин) с использованием аппарата «Spirolit-II» (Германия), оценивали удельное потребление кислорода ($УПК=VO_2/\text{мощность пороговой нагрузки}$), «кислородный пульс» ($O_2П=VO_2/ЧСС$), отражающий аэробную продуктивность сердечного сокращения. Методом тетраполярной грудной реографии [7] с использованием аппарата РПГ-2-02 (Россия) исследовали сердечный индекс (СИ, д/мин/м²). По формуле Фика рассчитывали артериовенозную разницу по кислороду ($ABPO_2=VO_2/\text{минутный объем крови}$). На пороговом уровне ФН оценивали следующие показатели: двойное произведение ($ДП=САД \times ЧСС$), где САД — систолическое артериальное давление), тесно коррелирующее с потреблением миокардом кислорода и величиной коронарного кровотока [6, 8], среднее АД ($АДср.=ДАД+1/3(САД-ДАД)$), где ДАД — диастолическое АД, мм рт. ст.). По формуле: $АДср. \times 79920/\text{минутный объем крови}$ рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин/с/см⁵), механическую работу сердца (РС, кгм/мин/м²) вычисляли по формуле: $(СИ \times 1,055) \times (АДср.-5) \times 0,0136$ [9]. Показатель $\Delta PC/\Delta DP$ в процессе выполнения ФН расценивали как коронарную эффектив-

ность сердечной деятельности, а отношение мощности пороговой нагрузки к соответствующей ей величине ДП ($W/\Delta DP$) трактовали как общую эффективность энергетических затрат миокарда. Исследования проводились на пороговых нагрузках: исходной (до приема пропранолола) и после приема препарата. У больных 1-й группы, увеличивших толерантность к ФН, показатели оценивались на максимальной нагрузке (П2) и на уровне первоначальной пороговой (П1).

Полученные результаты исследований обработаны с использованием IBM SPSS Statistic 21 for Windows. Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова — Смирнова. Поскольку распределение ряда изучаемых параметров не соответствовало нормальному, полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 процентилей) (Me [25; 75]), а для оценки различий зависимых групп был использован критерий знаковых рангов Уилкоксона для парных сравнений. С учетом проблемы множественных сравнений при сопоставлении пороговых данных с исходными в 1-й группе применяли поправку Бонферрони, различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,025$; во 2-й группе — при $p < 0,05$.

Представленная работа одобрена этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 18 от 20.02.2016 г.) и выполнена в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика», правилами GoodClinicalPractice и принципами Хельсинкской декларации ВМА.

Результаты и обсуждение

Используя принятые нами методы оценки переносимости ФН, эффективность однократного приема пропранолола была выявлена у 58,6% больных стенокардией напряжения, которые составили 1-ю группу. Пороговая мощность нагрузки у них возросла с 50,0 [25,0; 75,0] до 75,0 [50,0; 100,0] Вт. У остальных исследуемых толерантность к ФН осталась на прежнем уровне (2-я группа).

Прием пропранолола, как это следует из его фармакологических свойств, у больных 1-й группы сопровождался снижением ЧСС и АД. Так, на нагрузке, соответствующей первоначальной пороговой (П1), ЧСС и АДср. зарегистрированы ниже исходных ($p < 0,001$). Эти гемодинамические параметры в значительной мере отражают энергетические потребности сердца и в виде показателя «двойного произведения» (ДП) дают представление о потреблении миокардом кислорода, а также, в определенной мере, указывают на выраженность коронарного кровотока [6, 8]. Достижение уровня нагрузки П1 у больных данной группы характеризовалось статистически значимо более низкими показателями ДП, что свидетельствует об ограничении энергозатрат сердца. Это обстоятельство закономерно приводит к снижению РС с 8,0 [5,6; 10,5] до 5,5 [5,0; 8,2] кгм/мин/м² ($p < 0,001$) и СИ с 4,5 [3,5; 5,7] до 3,9 [2,8; 4,7] л/мин/м² ($p = 0,002$), таблица. Общее (VO_2) и удельное (УПК) потребление кислорода на данном уровне ФН оставались прежними, в то время как $O_2П$ возрос с 8,0 [7,3; 10,0] до 8,9 [8,2; 12,5] мл ($p = 0,003$) за счет урежения пульса. Полученные результаты подтверждают известный факт экономизации сердечной деятельности под влиянием БАБ, что лежит в основе их антиишемического действия. При этом аналогичные исходным данным VO_2 и УПК кислорода на первоначальном уровне ФН (П1) свидетельствуют о росте гемодинамической эффективности. На это наглядно указывает статистически значимое увеличение ($p = 0,003$) отношения прироста на нагрузку потребления кислорода к приросту работы сердца ($\Delta VO_2/\Delta PC$), отражающего аэробную эффективность сердечной деятельности. Более благоприятные условия

функционирования сердца в данном случае можно связать с позитивными сдвигами на уровне периферического кровотока: удлинение времени прохождения крови по микрососудистому руслу на фоне снижения ЧСС и облегчения экстракции кислорода из крови. Данный тезис подтверждает статистически значимое увеличение показателя $O_2П$ (потребление кислорода за одно сокращение сердца) с 8,0 [7,3; 10,0] до 8,9 [8,2; 12,5] мл и $ABPO_2$ с 9,5 [7,3; 11,9] до 12,1 [9,0; 14,6] ед.

Обращает на себя внимание увеличение на уровне первоначальной ФН (П1) показателя $W/\Delta ДП$, позволяющего в определенной мере судить об эффективности коронарного кровотока в процессе выполнения ФН. Как представлено в таблице, этот показатель возрос после приема пропранолола ($p < 0,001$). Дан-

ный факт обусловлен ограничением мощности РС, более полной экстракцией кислорода из крови на периферии и, вероятно, оптимизацией коронарного кровотока. По мнению ряда исследователей, последнее, несмотря на увеличение тонуа эпикардиальных артерий, может быть вызвано ростом градиента давления между аортой и левым желудочком и удлинением времени диастолического кровенаполнения венечного русла [2, 4, 5].

Таким образом, после приема пропранолола ФН соответствующая исходной пороговой (П1), характеризовалась более экономными энергозатратами сердца и образованием дополнительного (относительного) резерва кровоснабжения миокарда, что с современных позиций и составляет основу антиишемического действия БАБ.

Таблица. Изменение показателей при физической нагрузке после приема Обзидана (пропранолола) в 1-й и 2-й группах больных стенокардией напряжения (Ме [25; 75])

Table. Changes in parameters during physical activity after administration of Obsidan (propranolol) to patients with effort angina in group 1 and 2 (Me [25; 75])

Показатели	1-я группа (n = 34)				2-я группа (n = 24)			
	исходно	Обзидан (П1)	Обзидан (П2)	p 1-2	p 1-3	исходно	Обзидан	p 1-2
	1	2	3			1	2	
АДср. мм рт. ст.	125,7 [112,2; 135,5]	111,0 [103,0; 116,0]	119,0 [112,2; 127,5]	0,001	0,09	124,0 [113,3; 135,8]	116,5 [111,3; 119,0]	0,006
ЧСС уд./мин	90,0 [83,5; 125,0]	72,0 [66,5; 89,5]	96,5 [75,8; 101,5]	<0,001	0,019	114,0 [92,0; 126,8]	88,0 [79,3; 104,0]	0,002
ДП Ед.	163,0 [134,5; 218,5]	102,0 [90,0; 142,5]	144,0 [118,5; 173,0]	<0,001	0,005	202,0 [142,0; 251,0]	140,0 [119,8; 165,0]	0,002
СИ д/мин/м ²	4,5 [3,5; 5,7]	3,9 [2,8; 4,7]	5,0 [3,8; 6,4]	0,002	0,39	4,1 [2,95; 7,2]	4,2 [3,4; 6,5]	0,29
РС кгм/мин/м ²	8,0 [5,6; 10,5]	5,5 [5,0; 8,2]	8,7 [6,5; 10,3]	<0,001	0,55	7,8 [4,6; 12,9]	6,8 [5,0; 10,6]	0,15
ОПСС дин/с/см ⁵	1212 [885; 11678]	1333 [1019; 1848]	1108 [838; 1614]	0,14	0,15	1208 [695; 1933]	1124 [737; 1726]	0,86
VO ₂ мл/мин	738,0 [604,5; 1148,0]	616,0 [533,5; 1163,5]	972,0 [774,5; 1458,0]	0,15	<0,001	992,5 [789,0; 1546,3]	1174,0 [801,0; 1546,3]	0,24
O ₂ П мл	8,0 [7,3; 10,0]	8,9 [8,2; 12,5]	10,5 [10,1; 14,8]	0,003	<0,001	8,8 [6,7; 12,7]	12,2 [10,0; 16,1]	0,006
УПК мл/Вт	12,3 [9,2; 15,2]	11,7 [9,8; 13,4]	12,1 [10,8; 15,3]	0,30	0,89	12,3 [11,2; 14,6]	11,9 [9,8; 16,0]	0,14
$\Delta VO_2/\Delta PC$ ед.	105,0 [75,5; 145,5]	139,0 [109,0; 194,0]	134,0 [111,5; 195,5]	0,003	<0,001	145,0 [94,5; 194,8]	160,0 [118,5; 204,8]	0,24
ABPO ₂ ед.	9,5 [7,3; 11,9]	12,1 [9,0; 14,6]	11,9 [10,0; 17,2]	0,025	0,002	11,3 [7,8; 18,4]	14,3 [9,6; 19,2]	0,2432
W/ $\Delta ДП$ ед.	0,25 [0,21; 0,32]	0,44 [0,28; 0,54]	0,5 [0,40; 0,54]	<0,001	<0,001	0,38 [0,33; 0,45]	0,44 [0,40; 0,60]	0,004
W Вт	50,0 [25,0; 75,0]	-	75,0 [50,0; 100,0]	-	<0,001	75,0 [50,0; 93,8]	75,0 [50,0; 100,0]	0,16

Примечание: Ме — медиана; П1 — уровень мощности пороговой нагрузки после приема Обзидана, соответствующий исходной пороговой; П2 — реальная мощность пороговой нагрузки после приема Обзидана; p — уровень значимости; АДср. — среднее артериальное давление; ДП — двойное произведение; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; O₂П — потребление кислорода за одно сокращение сердца; РС — работа сердца, СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; УПК — удельное потребление кислорода; ФН — физическая нагрузка; ЧСС — частота сердечных сокращений; ABPO₂ — артериовенозная разница по кислороду; VO₂ — потребление кислорода; W — пороговая мощность нагрузки; W/ $\Delta ДП$ — общая эффективность коронарного кровотока.

Note: Me — median; П1 — threshold load power level, corresponding to initial threshold value, after Obsidan administration; П2 — real power of threshold load after Obsidan administration; p — significance level; АДср. — mean arterial pressure; ДП — double product; ОПСС — total peripheral vascular resistance; O₂П — oxygen consumption per heart beat; РС — cardiac performance; СВ — cardiac output; СИ — cardiac index; УПК — normalized consumption of oxygen; ФН — physical load; ЧСС — heart rate; ABPO₂ — arteriovenous oxygen difference; VO₂ — oxygen consumption; W — threshold loadpower; W/ $\Delta ДП$ — overall effectiveness of coronary blood flow.

Однако, как известно [4, 10, 11], рост аэробной продуктивности, определяющий увеличение переносимости ФН, обусловлен прежде всего величиной сердечного выброса — основного звена системы транспорта кислорода. Прием пропранолола сопровождался статистически значимым возрастанием толерантности к ФН у больных 1-й группы с 50,0 [25,0; 75,0] до 75,0 [50,0; 100,0] Вт. Этому соответствовало увеличение VO_2 по сравнению с первоначальными пороговыми данными с 738,0 [604,5; 1148,0] до 616,0 [533,5; 1163,5] мл ($p < 0,001$). В то же время СИ достиг лишь уровня исходных пороговых значений (таблица). Следовательно, прирост VO_2 и обусловленная им возможность увеличения пороговой мощности ФН вызваны оптимизацией других звеньев системы транспорта кислорода, не связанных непосредственно с сердечной деятельностью.

Как показали проведенные исследования, пропранолол приводил к существенному возрастанию $ABPO_2$ на максимальной нагрузке (П2) по сравнению с исходными данными ($p = 0,002$). Увеличение экстракции кислорода из крови как компенсаторный ответ на ограничение сердечного выброса может быть связано с падением скорости кровотока в капиллярах. Это приводит к тому, что кровь находится в более длительном контакте с тканью, что и обеспечивает более полное извлечение кислорода из нее [12]. Данный тезис хорошо согласуется со значительными сдвигами показателя $O_2П$, превысившими исходные пороговые значения ($p < 0,001$). Кроме того, имеются многочисленные сведения о способности БАБ снижать сродство гемоглобина к кислороду, в результате чего усиливается его экстракция на периферии [13, 14]. Важно отметить, что, несмотря на существенный прирост толерантности к ФН, у больных 1-й группы показатель $\Delta VO_2 / \Delta PC$ сохраняется на прежнем высоком уровне. На более экономный расход энергетических ресурсов миокарда указывает также увеличение отношения $W / \Delta П$, составившее 0,25 [0,21; 0,32] против 0,44 [0,28; 0,54] ед. ($p < 0,001$) на исходном этапе исследования (таблица).

Таким образом, второй этап ФН, характеризующийся приростом под влиянием пропранолола пороговой мощности нагрузки, обеспечивался активизацией экстракардиальных факторов кислородообеспечения работающих органов. При этом не утратил своего значения присущий БАБ принцип экономизации коронарного кровотока и энергетических затрат сердечной деятельности.

У больных 2-й группы переносимость ФН после приема пропранолола осталась на прежнем уровне. Отмечены более высокие исходные значения пороговой мощности ФН по сравнению с пациентами 1-й группы, переносимость нагрузки которых приблизилась к исходным показателям во 2-й группе лишь после приема БАБ (таблица). Можно предположить, что у пациентов 2-й группы компенсаторные механизмы кислородотранспортной системы, отличные от механизма БАБ, были реализованы ранее спонтанно. На это указывают сходные значения показателей VO_2 , $ABPO_2$, $\Delta VO_2 / \Delta PC$ у пациентов 1-й группы после приема пропранолола и у больных 2-й группы на исходном этапе исследования (до приема препарата). Следует подчеркнуть также, что аналогичная исходной ФН после приема пропранолола во 2-й группе больных выполнялась при статистически значимо меньших значениях ДП и отношения $W / \Delta ДП$. Из этого следует, что даже не приводя к росту переносимости ФН, БАБ оказывают кардиопротекторное действие у больных стенокардией, снижая энергозатраты сердца.

Заключение

Снижение энергозатрат под влиянием БАБ предполагает адекватное ему ограничение коронарного кровотока. Это обстоятельство определяет истинное антиишемическое дей-

ствие препаратов данной фармакологической группы. Сокращение продуктивности сердечной деятельности (снижение СИ при выполнении аналогичной исходной пороговой ФН), казалось бы, может негативно отразиться на функциональном состоянии организма. Однако этого не происходит. Напротив, значительная часть больных стенокардией напряжения демонстрирует повышение переносимости ФН под влиянием БАБ. При стабильной «кислородной стоимости» ФН (VO_2 / W) рост последней определяется возможностью увеличения VO_2 . Это обусловлено способностью системы транспорта кислорода обеспечивать дополнительную доставку кислорода работающим органам. Ограничение сердечного выброса, основное звено транспорта кислорода, является стимулом к мобилизации компенсаторных механизмов, прежде всего — к усилению экстракции кислорода из крови. Компенсаторное увеличение $ABPO_2$ в ответ на падение СВ обеспечивает адекватный рост VO_2 не только на уровне первоначальной пороговой нагрузки, но и позволяет выполнить дополнительную нагрузку при более низком потреблении кислорода миокардом.

Важно отметить, что во 2-й группе больных, несмотря на отсутствие прироста переносимости ФН, прием пропранолола характеризовался более низкими пороговыми значениями ДП, то есть аналогичная исходной нагрузка выполнялась при меньших энергозатратах сердца, меньшем функциональном напряжении коронарного кровотока. Данный факт свидетельствует о проявлении антиишемического действия у больных стенокардией, не продемонстрировавших рост толерантности к ФН. Вероятно, этим обстоятельством можно объяснить положительное прогностическое значение БАБ у больных ИБС и, в частности, у данного контингента пациентов.

Таким образом, антиангинальный эффект БАБ обусловлен сочетанием ограничения энергетических затрат сердечной деятельности и, как следствие, снижением потребности миокарда в кислороде, с одной стороны, и мобилизацией мощных экстракардиальных механизмов, направленных на компенсацию снижения СВ, с другой. Иными словами, антиангинальный эффект БАБ, сопровождающийся ростом переносимости ФН больных стенокардией напряжения при стабильном уровне стеноза коронарного русла, обусловлен мобилизацией различных структурно-функциональных систем организма. Полученные данные, а также результаты ранее проведенных нами исследований [15] дают основания полагать, что подлинный и стабильный антиангинальный эффект лекарственных препаратов, сопровождающийся экономизацией сердечной деятельности, возможен лишь при условии их действия на уровне целостного организма, итогом которого является усиление роли экстракардиальных факторов кислородообеспечения ФН.

Таким образом, полученные данные, а также результаты исследований, проведенных нами ранее [15], дают основания считать, что стабильный антиангинальный эффект лекарственных препаратов возможен лишь при условии их действия на уровне целостного организма. В основе его лежит перераспределение активности различных звеньев системы транспорта кислорода с усилением функционального значения экстракардиальных факторов доставки кислорода работающим органам (мышцам). Этот механизм дает возможность ограничить функциональное напряжение миокарда, направленное на рост СВ, снизить его потребность в кислороде, которая может быть обеспечена при стабильном уровне стенозирующего атеросклероза коронарного русла на более высокой мощности ФН. Наиболее отчетливо этот механизм просматривается на примере приема БАБ, когда рост переносимости ФН у больных стенокардией происходит на фоне снижения по сравнению с исходными данными инотропной функции сердца и коронарного кровотока.

Эти фармакологические свойства, а также антиаритмический антифибрилляторный, гипотензивный эффекты выдвигают БАБ на передовые позиции медикаментозной

терапии хронической коронарной недостаточности, в том числе и у больных с отсутствием явного антиангинального эффекта.

Литература

1. Болезни сердца: руководство для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М.: Литтерра; 2013:1328.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005:1540.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство (краткое издание). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:818.
4. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукес. 4-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:1056.
5. Руководство по кардиологии: учебное пособие для вузов. Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, т. 3. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:640.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. 3-е изд. М.: МЕДпрессинформ; 2007:28.
7. Пушкар Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности. *Кардиология*. 1977;17(7):87–89.
8. Camici P.P., Marraccini P., Marzilli M., Lorenzoni R., Buzzigoli G., Puntoni R., et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during and after pacing stress in normal humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1989;257(3):E309–E317. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.257.3.E309.
9. Брин В.Б. Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты. Ростов: Издательство Ростовского университета; 1984:80.
10. Шмидт З., Тевса Г. Физиология человека. 3-е изд. Т. 2. М.: Мир; 2005:314.
11. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology, 13-th ed. Elsevier Science publishing company, 2015:1168.
12. Карпман В.Л. Сердечно-сосудистая система и транспорт кислорода при мышечной работе. Клинико-физиологические характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов. Юбилейный сборник. М.: РГАФК; 1994:12–39. [http://www.portalus.ru/modules/medecine/rus_readme.php?subaction=showfull&id=1163457600&archive=&start_from=&ucat=&\(14.11.2006\)](http://www.portalus.ru/modules/medecine/rus_readme.php?subaction=showfull&id=1163457600&archive=&start_from=&ucat=&(14.11.2006)).
13. Патофизиология. Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. Т. 2. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:640.
14. Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Наглядная фармакология. М.: Мир; 2008:384.
15. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П., Дубова Т.В. Сдвиги аэробно-гемодинамических показателей при физической нагрузке у больных стенокардией напряжения под влиянием изосорбиддинитрата. *Уральский медицинский журнал*. 2017;145(1):53–57.

References

1. Heart diseases: Guide for doctors. Ed. by R.G. Oganov, I.G. Fomina. Moscow: Litterra; 2013:1328 (In Russ.).
2. Metelica V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: MIA; 2005: 1540 (In Russ.).
3. Belenkov Ju.N., Oganov R.G. Cardiology. National Leadership: short edition. Moscow: GJeOTAR-Media; 2012:818 (In Russ.).
4. Clinical pharmacology. Ed by V.G. Kukes. 4-th ed., Moscow: GJeOTAR-Media; 2013:1056 (In Russ.).
5. Manual of Cardiology: handbook. Ed by G.I. Storozhakov, A.A. Gorbachenkov. V. 3. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009:640 (In Russ.).
6. Aronov D.M., Lupanov V.P. Function tests in cardiology 3-th ed. Moscow: MEDpress inform; 2007: 328 (In Russ.).
7. Pushkar Ju.T., Bol'shov V.M., Elizarova N.A. Determination of cardiac output by tetrapolar rheography and its metrological capabilities. *Kardiologija=Cardiology*. 1977; 17(7): 87–89 (In Russ.).
8. Camici P.P., Marraccini P., Marzilli M., Lorenzoni R., Buzzigoli G., Puntoni R., et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during and after pacing stress in normal humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1989;257(3):E309–E317. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.257.3.E309.
9. Brin V.B. Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations. Rostov: Rostov University Press; 1984:80 (In Russ.).
10. Shmidt Z., Tevsa G. Human Physiology. 3-th ed. V. 2. Moscow: Mir; 2005:314 (In Russ.).
11. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. 13-th ed. Elsevier Science publishing company; 2015:1168.
12. Karpman V.L. Cardiovascular system and oxygen transport during muscular work. Clinical and physiological characteristics of the cardiovascular system in athletes. Jubilee collection. Moscow: RGAFFK; 1994:12–39. [http://www.portalus.ru/modules/medecine/rus_readme.php?subaction=showfull&id=1163457600&archive=&start_from=&ucat=&\(14.11.2006\)](http://www.portalus.ru/modules/medecine/rus_readme.php?subaction=showfull&id=1163457600&archive=&start_from=&ucat=&(14.11.2006)). (In Russ.).
13. Pathophysiology. Ed. by V.V. Novickij, E.D. Gol'dberg, O.I. Urazova. V. 2. 4-th ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009:640 (In Russ.).
14. Ljul'man H., Mor K., Hajn L. Visual pharmacology. Moscow: Mir; 2008:384 (In Russ.).
15. Streltsova N.N., Vasilev A.P., Dubova T.V. Aerobic and hemodynamic parameters changes under physical load in patients with effort angina affected by isosorbiddinitrate. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Urals medical journal*. 2017;145(1):53–57 (In Russ.).

Сведения об авторах

Васильев Александр Петрович*, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ORCID ID: 0000-0002-4931-5383.

E-mail: sss@cardio.tmn.ru.

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ORCID ID: 0000-0001-8675-9103.

E-mail: sss@cardio.tmn.ru.

Information about the authors

Alexander P. Vasilyev*, M.D., Dr. Sci. (Med.), Scientific Head of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: sss@cardio.tmn.ru.

Nina N. Streltsova, Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Поступила 14.12.2018, принята к печати 08.02.2019
Received December 14, 2018, accepted for publication February 08, 2019