

Стрельцова Н.Н., Васильев А.П., Дубова Т.В.

Сдвиги аэробно-гемодинамических показателей при физической нагрузке у больных стенокардией напряжения под влиянием изосорбида динитрата

Тюменский кардиологический научный центр, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Streltsova N.N., Vasilev A.P., Dubova T.V.

Aerobic and hemodynamic parameters changes under physical load in patients with effort angina affected by isosorbide dinitrate

Резюме

Введение. Механизм антиишемического действия нитратов довольно хорошо изучен. Однако факторы увеличения при этом переносимости физической нагрузки, предполагающей рост потребления кислорода, требуют уточнения. Цель исследования: уточнить аэробно-гемодинамические механизмы антиангинального действия изосорбида динитрата (ИД) у больных стенокардией напряжения. **Материал и методы.** 54 больным стенокардией напряжения II-III функционального класса (средний возраст $53,2 \pm 15,4$ года) последовательно проводили спирометрические пробы до и после приема 20 мг изосорбида динитрата. На пороговом уровне физической нагрузки (ФН) оценивали потребление кислорода (VO_2), удельное потребление кислорода, сердечный индекс, двойное произведение, расчетным методом определяли периферическое сосудистое сопротивление, артерио-венозную разницу по кислороду. **Результаты исследования.** Эффективность однократного приема ИД отмечена у 46,3% больных стенокардией (1 группа); при этом толерантность к физической нагрузке повысилась с $44,6 \pm 25,0$ Вт до $76,8 \pm 20,7$ Вт. У остальных исследуемых (2 группа) антиангинального эффекта не зарегистрировано. На первом этапе (уровень первоначальной пороговой нагрузки) прием ИД характеризовался экономизацией сердечной деятельности: снижением VO_2 на 13,9%, кислородной стоимости ФН на 11,9%, сердечного выброса на 17,9%. Это закономерно приводило к сокращению потребности миокарда в кислороде и предопределило антиишемическое действие препарата. На 2 этапе прирост ФН, обусловленный увеличением VO_2 , осуществлялся активацией процесса транспорта кислорода, главным образом за счет более полной экстракции его из крови. **Заключение.** Таким образом, антиишемическое действие ИД обусловлено экстракардиальными механизмами обеспечивающими экономизацию сердечной деятельности на начальном этапе ФН и увеличение кислородообеспечения работающих органов за счет более полной экстракции кислорода из крови в последующем.

Ключевые слова: стенокардия, изосорбида динитрат, механизм антиангинального действия

Summary

Introduction. Anti-ischemic nitrate impact is studied quite well, however factors of tolerance of physical load (PL) increase which supposes oxygen consumption rise should be verified. **Aim of the study:** to verify aerobic and hemodynamic mechanisms of antianginal action of isosorbide dinitrate (ID) in patients with effort angina. **Material and methods.** 54 patients with effort angina of II-III functional class (average age - $53,2 \pm 15,4$ years) had spirometric cycle tests before and after taking of 20 mg ID. At the peak of PL the following parameters were estimated: oxygen consumption (VO_2), intensity of oxygen consumption, cardiac index, double product; peripheral vascular resistance and arteriovenous oxygen difference were measured by calculation method. **Results.** Efficiency of a single ID dose was noticed in 46,3% of patients with angina (group 1) and tolerance to PL raised from $44,6 \pm 25,0$ W to $76,8 \pm 20,7$ W. Other patients (group 2) did not have antianginal effect. At the first stage (primary peak load) NS taking was characterized by economization of cardiac function: reduction of VO_2 for 13,9%, PL oxygen value – for 11,9% and cardiac output – for 17,9%. It consequently led to decrease of myocardium demand of oxygen and presumed anti-ischemic impact of the drug. At the stage 2 PL growth due to VO_2 increase was performed by activation of oxygen transportation, mainly, by its more complete extraction out of blood. **Conclusion.** Thus, anti-ischemic action of ID is caused by extracardiac mechanisms providing economization of cardiac activity at the PL beginning and increase of oxygen supply to the working organs by more complete extraction out of blood.

Key words: angina, isosorbide dinitrate, antianginal action.

Введение

Более чем за столетнюю историю использования нитроглицерина (НГ) в медицине, когда Т.Л. Брентон (1867 г.), а затем У. Меррелл (1876 г.) впервые применили его для лечения стенокардии, значительно расширились наши представления о механизме антиишемического действия нитратов. Первоначально терапевтический эффект НГ связывали с его спазмолитическим влиянием на коронарные сосуды, полагая, что увеличивает при этом притока крови к миокарду улучшает снабжение его кислородом. В связи с этим развитие фармакотерапии коронарной недостаточности 60-70х годов 20 века шло в направлении поиска лекарственных средств преимущественно с коронароритическими свойствами. В клинической практике того времени использовался большой перечень фармакологических препаратов, увеличивающих объемную скорость коронарного кровотока: коронтин, хлорацизин, папаверин, но-шпа, эуфиллин и др. НГ в этом ряду занимал отнюдь не передовые позиции [1].

Однако, по мере внедрения в медицину методов объективной оценки клинической эффективности лечения, медикаменты с выраженными коронароритическими свойствами не выдержали проверку на практике и сегодня не применяются в силу их низкой антиангинальной эффективности. Иллюстрацией к сказанному могут послужить исследования, показавшие, что внутривенное введение НГ, увеличивая площадь поперечного сечения эпикардиальных артерий при стенозирующем поражении венечного русла на 40%, оказалось, однако, недостаточным для купирования приступов стенокардии, вызванных учащающейся стимуляцией предсердий [2, 3]. Парадоксальный с позиций первостепенного значения коронарной вазодилатации является также факт выраженного антиангинального действия бета-адреноблокаторов, повышающих тонус эпикардиальных артерий. Приведенные данные ставят под сомнение тезис о первостепенной терапевтической роли у больных стенокардией напряжения активной дилатации коронарных артерий.

В настоящее время считается, что действие НГ обусловлено главным образом перестройкой гемодинамики. Увеличивая содержание свободного радикала оксида азота (NO), НГ расширяет венозные и артериальные сосуды. Снижение при этом пред- и посленагрузки на сердце приводит в итоге к ослаблению напряжения стенок желудочков в связи с ограничением объема сердца, снижению сердечного выброса и, как следствие, к понижению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, происходит перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных регионов миокарда, в частности, наиболее уязвимых субэндокардиальных отделов.

Таким образом, роли гемодинамических преобразований, сопровождающихся экономизацией сердечной деятельности в реализации клинического эффекта НГ, сегодня придется первостепенное значение.

Данные представления, обосновывая механизм антиишемического действия НГ, недостаточно полно объясняют причины увеличения переносимости физической нагрузки, предполагающей рост потребления кислорода

скелетными мышцами, т.е. активизацию системы транспорта кислорода, которая складывается из сердечного выброса (СВ), функции внешнего дыхания, оксигенации крови в легких и деоксигенации оксигемоглобина на периферии, микроциркуляции. Основным фактором, ограничивающим потенциал кислородтранспортной системы и, следовательно, мощность физической нагрузки (ФН), является способность к увеличению СВ – главного компонента кислородобеспечения организма [4]. В то же время у больных коронарным атеросклерозом повышение СВ лимитируется ограниченным резервом миокардиальной перфузии.

Исходя из изложенного, целью настоящего исследования явилось уточнить аэробно-гемодинамические механизмы антиангинального эффекта изосорбида динитрата у больных стенокардией напряжения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 54 больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, мужского пола (средний возраст $53,2 \pm 15,2$ года). Диагноз стенокардии устанавливался на основании выявления типичных приступов ангинозных болей в грудной клетке и положительных результатов нагрузочных проб. В исследование не включались больные, перенесшие инфаркт миокарда, с высокими и нестабильными цифрами АД, стойкими и выраженными нарушениями ритма и проводимости, сопутствующей бронхо-легочной патологией. После предварительной пятидневной отмены лекарственных средств с антиангинальным эффектом, в течение которого разрешался прием аспирина, статинов, гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ, сартанов, диуретиков), при необходимости НГ, всем больным проводили велоэргометрическую пробу в режиме непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузки. Скорость педалирования 60 об/мин. Начальная ступень – 25 Вт с последующим увеличением нагрузки каждые 5 мин на 25 Вт до достижения ишемических критериев прекращения теста [6] (депрессия сегмента ST на ЭКГ глубиной более 1 мм и продолжительностью 0,008 с от точки j). Через сутки осуществляли повторные нагрузочные тесты через 1 час после однократного приема 20 мг изосорбида динитрата (ИД). Увеличение толерантности к физической нагрузке при повторном исследовании считали 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 были сформированы группы больных: 1 – с положительным эффектом (n=25), 2 – без эффекта (n=29). Группы больных были идентичны по основным клинико-anamnestическим данным.

В процессе выполнения нагрузочной пробы проводили спирометрию с использованием аппарата «Spirolit -II» (Германия). Исследовали потребление кислорода (VO_2 , мл/мин), удельное потребление кислорода ($УПК=VO_2/мощность\ пороговой\ нагрузки$), «кислородный пульс» ($O_2П=VO_2/ЧСС$, где ЧСС – частота сердеч-

Таблица. Пороговые значения исследуемых показателей до и после приема нитрособида у больных 1 (А) и 2 (Б) групп

Показателя	А					Б		
	Исходно	Изосорбида динитрат П1	Изосорбида динитрат П2	p1-2	p1-3	Исходно	Изосорбида динитрат	p1-2
	1	2	3			1	2	
АДср мм рт ст	123,3± 17,6	117,5± 15,3	132,5± 38,65	0,26	0,45	129,7± 12,8	124,0± 13,7	0,049
ЧСС уд/мин	96,9± 21,5	93,9± 19,4	115,7± 25,3	0,33	0,001	114,4± 16,3	110,9± 22,3	0,27
СИ л/мин/м ²	4,74± 2,18	3,89± 1,95	5,23± 2,32	0,001	0,015	5,41± 2,33	4,91± 2,06	0,20
РС кгм/мин/м ²	8,08± 3,61	6,18± 3,24	8,98± 4,27	0,001	0,021	9,62± 4,22	8,55± 4,07	0,08
ОПСС дин/сек/см ⁵	1363,8± 649,7	1526,1± 692,6	1134± 488,1	0,19	0,042	1220,7± 625,5	1275,9± 710,2	0,59
ДП ед	161,3± 51,5	144,5± 44,4	195,7± 57,0	0,21	0,004	204,3± 38,8	190,5± 53,0	0,11
VO ₂ мл/мин	853,3± 265,2	734,9± 289,8	1250,0± 394,1	0,04	0,001	1151,5± 401,4	1170,2± 344,5	0,71
УПК мл/Вт	13,2± 2,6	11,5± 2,7	13,2± 2,7	0,04	0,63	12,6± 2,8	13,3± 2,7	0,45
АВРО ₂ ед	10,3± 4,4	11,6± 4,2	14,4± 6,0	0,18	0,01	12,3± 5,0	13,5± 4,7	0,34
W/ΔДП ед	0,9± 0,39	1,19± 0,62	0,90± 0,40	0,079	0,81	0,7± 0,22	0,77± 0,44	0,4
ΔРС/ΔДП ед	8,63± 2,7	6,77± 3,12	6,53± 3,06	0,05	0,016	6,41± 2,59	6,42± 2,67	0,99
W Вт	44,6± 28,0	-	76,8± 20,7	-	0,001	70,6± 23,8	69,1± 24,2	0,84

ных сокращений), отражающий аэробную эффективность сердечного сокращения. Методом тетраполярной грудной реографии [5] с использованием аппарата РПП-2-02 (Россия) исследовали сердечный индекс (СИ, л/мин/м²). По формуле Фика рассчитывали артерио-венозную разницу по кислороду (АВРО₂ = VO₂/минутный объем крови). На пороговом уровне ФН оценивали следующие показатели: двойное произведение (ДП=САД×ЧСС/100, где САД – систолическое артериальное давление), тесно коррелирующее с величиной коронарного кровотока [6], среднее артериальное давление (АДср=ДАД+1/3(САД-ДАД), где ДАД – диастолическое артериальное АД, мм рт ст). По формуле: АДср×79920/минутный объем крови - рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин/сек/см⁵), механическую работу сердца (РС, кгм/мин/м²) вычисляли по формуле: (СИ×1,055)×(АДср-5)×0,0136 [7]. Показатель ΔРС/ΔДП трактовали как коронарную эффективность сердечной деятельности, а W/ΔДП – как общую эффективность коронарного кровотока. Исследуемые показатели оценивали на исходной пороговой нагрузке и пороговой нагрузке после приема препарата. У больных 1 группы, продемонстрировавших рост толерантности к ФН после приема ИД, помимо реальной (возросшей) мощности нагрузки (П2), показатели анализировались также на уровне ФН, соответствующей исходному пороговому (П1).

Полученные результаты исследований обработаны с использованием IBM «SPSS Statistic 21» for Windows. Для анализа распределения переменных применяли кри-

терий 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 p<0,05 различия считались статистически значимыми. С учетом проблемы множественных сравнений различия при сопоставлении 3-х групп считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости p<0,01.

Представленная работа была одобрена Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре и выполнена в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надежная клиническая практика», правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларация ВМА.

Результаты и обсуждение

Эффективность однократного приема ИД, при принятых нами критериях оценки нагрузочного теста, явлена у 43,6% больных стенокардией. Пороговая мощность ФН в 1 группе больных возросла с 44,6±25,0 Вт до 76,8±20,7 Вт (p<0,001). На первоначальном пороговом уровне ФН (П1) прием нитрата характеризовался выраженной тенденцией к снижению потребления кислорода (VO₂, -13,9%; p=0,04) и расхода кислорода на единицу мощности нагрузки (УПК, -11,9%; p=0,04), что может быть связано с ограничением участия в работе дополнительных мышц, в частности, дыхательных, в резуль-

тате характерного для нитратов снижения давления в малом круге кровообращения [3, 7] и оптимизации функции внешнего дыхания. Тенденция к уменьшению «кислородной стоимости» работы скелетных мышц, а также гемодинамическая разгрузка сердца, вследствие вазодилатации и ограничения притока венозной крови, сопровождались статистически значимым снижением РС с $8,08 \pm 3,61$ кг/мин/м² до $6,18 \pm 3,24$ кг/мин/м² ($p < 0,001$) и СИ с $4,74 \pm 2,18$ л/мин/м² до $3,81 \pm 1,95$ л/мин/м² ($p < 0,001$). При этом ДП, отражающее в определенной степени потребление миокардом кислорода, снизилось на 10,4% - со $161,3 \pm 51,5$ ед до $144,5 \pm 44,4$ ед, не достигнув, однако, уровня статистической значимости (таб.).

Представленные преобразования показателей под влиянием ИД свидетельствуют об экономизации сердечной деятельности, характеризующейся снижением потребности миокарда в кислороде при выполненной ФН, аналогичной первоначальной (до приема препарата). Эти гемодинамические сдвиги отражают современные представления о механизме основного фармакологического действия нитратов при стенокардии. Оптимизацию миокардиального кровотока, в частности, улучшение кровоснабжения субэндокардиальных слоев сердца, можно рассматривать в рамках указанных гемодинамических сдвигов, сопровождающихся снижением давления в полости левого желудочка и уменьшением напряжения его стенок.

Таким образом, первый этап реализации действия ИД сопровождался гемодинамическими сдвигами, характеризующими экономизацию сердечной деятельности. При этом прежний уровень коронарного кровотока оказывается достаточным для выполнения первоначальной пороговой нагрузки. Однако объяснить только этими изменениями последующее увеличение потребления кислорода, ассоциирующееся с ростом переносимости ФН, нельзя. Максимальная мощность ФН (П2), превысившая первоначальную пороговую на 72,2%, обеспечивалась возросшим потреблением кислорода с $853,3 \pm 256,2$ мл/мин на исходном этапе исследования до $1250,0 \pm 394,1$ мл/мин (+46,5%) после приема ИД ($p < 0,001$) (таб.). При этом УПК вернулось к исходным значениям, что, вероятно, связано с увеличением доли участия в работе дополнительных мышц. Рост потребления кислорода (VO₂), обусловивший возможность увеличения переносимости ФН у больных стенокардией напряжения, связан с активизацией системы транспорта кислорода. Следует отметить, что СИ, отражающий выраженность основного фактора кислородообеспечения, превысил свои исходные пороговые значения лишь на 10,3% ($p = 0,01$), в то время как ДП возросло на 21,3% ($p = 0,004$). Возрастание потребления кислорода миокардом, ассоциирующееся с этим показателем, вероятно, обусловлено индуцированной ИД дилатацией венечных артерий, увеличением объема коронарного кровотока и оптимизацией венечной гемодинамики с увеличением кровоснабжения наиболее уязвимых субэндокардиальных слоев сердца [3]. Однако несоответствие изменений сердечного выброса более выраженным сдвигам ДП косвенно свидетельствует

о снижении эффективности коронарного кровотока и подтверждается уменьшением показателя $\Delta PC/\Delta DP$ с $8,63 \pm 2,7$ ед до $6,53 \pm 3,06$ ед ($p = 0,016$), отражающим увеличение потребления миокардом кислорода на единицу выполненной сердцем работы на 24,3%. Данное обстоятельство можно рассматривать как еще один довод к тому, что расширение коронарных артерий на является определяющим в механизме антиангинального действия нитратов.

В то же время на максимальной ФН (П2) выявлен существенный рост АВР_{О2} (+39,8%; $p = 0,01$) по сравнению с исходными пороговыми значениями (таб.). Возрастание экстракции кислорода из крови на периферии, вероятно, связано с оптимизацией микроциркуляторных процессов и увеличением плотности капилляров вследствие активной вазодилатации. Этот тезис хорошо согласуется с одновременным снижением ОПСС с $1363,8 \pm 649,4$ дин/сек/см⁻⁵ на исходном пороговом уровне ФН до $1134,1 \pm 488,1$ дин/сек/см⁻⁵ на максимальной нагрузке после приема препарата ($p = 0,04$).

Таким образом, прирост мощности ФН у больных стенокардией напряжения под влиянием ИД обусловлен активизацией системы транспорта кислорода. При этом, несмотря на увеличение показателя ДП, косвенно свидетельствующее о повышении потребления миокардом кислорода, изменение СВ оказалось сравнительно невелико. Основной вклад в процесс доставки кислорода к работающим органам осуществляется экстракардиальными факторами, обеспечивающими более полную экстракцию кислорода из крови.

Как представлено в таблице, во 2 группе пациентов исследуемые показатели на уровне пороговой нагрузки до и после приема нитросоида не претерпели статистически значимых изменений. Обращает внимание идентичность пороговых показателей у больных 1 группы после приема ИД и у больных 2 группы на исходном этапе исследования, до приема нитрата. Это наводит на мысль, что компенсаторные гемодинамические сдвиги, обусловившие антиангинальный эффект под влиянием ИД в 1 группе пациентов, во 2 группе в значительной мере реализованы спонтанно еще до приема лекарственного препарата, что и обеспечило им более высокую переносимость ФН ($70,6 \pm 23,8$ Вт против $44,6 \pm 28,0$ Вт в 1 группе больных). Другими словами, для реализации терапевтического антиангинального эффекта с помощью нитратов у этой категории пациентов не оказывалось условий функционального характера, т.к. резерв компенсаторных гемодинамических преобразований в значительной мере был использован самопроизвольно. Можно полагать, что клиническое состояние больных в данном случае всецело обусловлено выраженностью гемодинамического стенокардического поражения коронарного русла.

Заключение

Терапевтический эффект ИД у больных стенокардией напряжения обусловлен преимущественно экстракардиальными причинами, обеспечивающими на первом этапе (П1) экономизацию сердечной деятельности и

активизацию системы транспорта кислорода (П2) на втором. На уровне первоначальной пороговой нагрузки наблюдается снижение общего и удельного потребления кислорода. Это, а также ограничение пред- и посленагрузки, сопровождается снижением СВ. Облегчение механической работы сердца способствует сокращению потребности миокарда в кислороде и лежит в основе антишемического действия нитратов. На втором этапе увеличение общего потребления кислорода, обусловившего повышение толерантности к ФН, вызвано активизацией процесса транспорта кислорода. При этом основным звеном системы доставки кислорода явилась более полная экстракция его из крови в результате вазодилатации периферических артерий и оптимизации микроциркуляции при весьма умеренном росте СВ. ■

Васильев Александр Петрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения арте-

риальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Тюмень. Стрельцова Нина Николаевна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Тюмень. Дубова Татьяна Витальевна – врач-кардиолог кардиологического отделения №3 Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Васильев Александр Петрович 625002, г. Тюмень, ул. Немцова д. 50 кв. 156, р.т. (3452) 68-91-32, моб.т. 89088779256, E-Mail: sss@cardio.tmn.ru

Литература:

1. Вотчал Б.Е. *Очерки клинической фармакологии*. М.: МИА; 2007.
2. *Руководство по кардиологии. Том 3 учебное пособие*. Сторожжакова Г.И., Горбаченкова А.А.; редакторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. М.: Бинам – СПб.: Невский диалект; 2007.
4. Guyton C Arthur *Textbook of Medical Physiology*. Guyton C Arthur, Hall John.E. eds. Elsevier Saunders; 2006.
5. Пушкарь Ю.Т., Бальшиев В.М., Елизарова Н.А. и др. *Определение сердечного выброса методом тетрапальной грудной реографии и его метрологические возможности*. Кардиология 1977; 7: 85-90.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Функциональные пробы в кардиологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
7. Брин В.Б. *Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты*. Брин В.Б., Зонис Б.Я.; редакторы. Ростов: Ростовский университет; 1984.
8. *Клиническая фармакология*. Кукес В.Г.; редактор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.