

ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГУАНЕТИДИНА

Н. А. Ратнер, Г. А. Глезер и Г. Л. Спивак

Институт кардиологии им. проф. А. Л. Мясникова АМН СССР (директор — доктор мед. наук И. К. Шхвацабая, зав. отделением — проф. Н. А. Ратнер)

Современная фармакотерапия обогатилась рядом новых препаратов, которые оказывают выраженное гипотензивное действие при различных видах артериальной гипертонии и значительно улучшают течение и прогноз при гипертонической болезни (А. Л. Мясников, 1965).

Среди новых гипотензивных средств наиболее эффективным оказался гуанетидин, выпускаемый под различными названиями в Советском Союзе (октадин), в Швейцарии фирмой Ciba (исмелин), в Югославии (изобарин) и в Венгрии (санотензин). Применение этих средств в Институте терапии, ныне Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова АМН СССР, в течение почти 10 лет и накопление большого материала позволяют подвести итоги лечения больных гуанетидином. Гуанетидин обладает свойством подавлять симпатическую вазомоторную функцию как путем блокады адренорецепторов кровеносных сосудов, так и путем понижения выработки норадреналина нервными окончаниями. Как показали наши наблюдения (1964), исмелин и октадин являются идентичными препаратами, равными по силе гипотензивного действия. Испытание венгерского аналога гуанетидина — санотензина показало также его высокую эффективность во всех случаях применения, не отличающуюся от эффективности исмелина, изобарина и октадина, в связи с чем мы даем общую характеристику гипотензивного действия этих препаратов.

Для лечения указанными препаратами специально отбирались больные со стойкой и высокой гипертонией и со злокачественным ее течением. Лечение проводилось в стационаре после обязательного 7—10-дневного периода индифферентной терапии. Гипертоническая болезнь была у 140 больных, симптоматическая почечная гипертония — у 110. Последняя группа в основном состояла из больных хроническим гломерулонефритом, пиелонефритом и окклюзионной почечной гипертонией. У 10 больных был злокачественный вариант течения гипертонической болезни, у 16 — синдром злокачественной гипертонии при почечной гипертонии.

Снижения АД удалось добиться у 234 больных, в том числе до нормального уровня — у 115, и только у 16 лечение было неэффективным. Отличное гипотензивное свойство препаратов было особенно демонстративно при лечении больных со злокачественной гипертонией. Снижение АД отмечено у 23 из 26 больных, при этом до нормального уровня — у 10.

Для выяснения вопроса о степени эффективности гуанетидина при гипертонии различного происхождения (гипертоническая болезнь, почечная недостаточность) мы провели анализ результатов лечения в равных по количеству группах больных (по 50 чел. в каждой) с одинаковой степенью повышения АД.

Снижение АД достигнуто у 48 больных гипертонической болезнью (в том числе у 16 — до нормального уровня) и у 47 больных почечной гипертонией (в том числе у 15 — до нормального уровня); эффект отсутствовал соответственно у 2 и у 3 больных.

Из 17 больных окклюзионной почечной гипертонией настойчивое лечение привело к выраженному гипотензивному эффекту у 16, при этом у 2 удалось снизить АД до нормы.

Ряд авторов наблюдал значительное улучшение состояния глазного дна при лечении гуанетидином. При лечении 30 больных с тяжелой нейроретинопатией мы у 15 добились рассасывания кровоизлияний и исчезновения отека сетчатки и сосочка зрительного нерва.

Гипотензивное действие гуанетидина как симпатолитического средства сопровождается, как правило, выраженным урежением пульса, что обычно благоприятно влияет на больных со склонностью к тахикардии.

В связи с тем, что снижение АД безусловно оказывает влияние не только на общую, но и на почечную гемодинамику, важно было выяснить характер и степень изменения почечного кровообращения и изменение функционального состояния почек, особенно при почечной гипертонии, что имеет значение как для понимания механизма гипотензивного действия гуанетидина, так и для решения вопросов, связанных с показаниями и противопоказаниями при лечении гуанетидином. С этой целью мы провели сопоставление изменений гемодинамических показателей при гипертонической болезни и при почечной гипертонии до и после лечения.

Гипотензивное действие, как правило, сопровождается снижением общего периферического сопротивления у больных гипертонической болезнью, несколько меньше проявляющимся при почечной гипертонии. Минутный объем во многих случаях падает, особенно при почечной гипертонии. Это обусловлено как урежением числа сердечных сокращений, так и уменьшением ударного объема. Что касается почечной гемодина-

мики, то сопротивление кровотоку в сосудах почек под влиянием гуанетидина при гипертонической болезни снижается, а при почечной гипертонии часто повышается (очевидно, в связи с реакцией измененных почечных сосудов на уменьшение минутного объема). В ряде случаев наблюдается также уменьшение эффективного почечного кровотока, чаще и более выраженное при почечной гипертонии.

Отмечена прямая связь изменений почечного плазмотока и клубочковой фильтрации с быстротой и степенью снижения АД.

При резком падении АД почечный плазмоток и клубочковая фильтрация снижаются; при постепенном, без выраженной ортостатической гипотонии, они могут даже повышаться. По мнению Page и др. (1961) снижение фильтрации может выравниваться при длительном применении гуанетидина.

Фильтрационная функция изучалась нами у 109 больных. Под влиянием лечения она не изменилась или увеличилась у 76 больных, снизилась у 33. Еще раз отметим, что снижение фильтрации наблюдается при быстром и резком падении АД и уменьшении фильтрационного давления в клубочках. Величину клубочковой фильтрации особенно следует учитывать при лечении больных с нарушением функционального состояния почек. При постепенном падении АД и при отсутствии выраженной ортостатической гипотонии клубочковая фильтрация даже у тяжелых больных может остаться на исходном уровне. Быстрое падение АД (особенно в положении стоя) вызывало у наших больных с резко сниженной фильтрацией дальнейшее ее уменьшение, а у 5 чел. такое падение АД привело к временному повышению остаточного азота крови. Ограничение гуанетидина и соответственно повышение АД, а также диетическое лечение привели к ликвидации азотемии.

О применении гуанетидина у больных с тяжелым поражением почек, в частности с азотемией, единого мнения нет. Richardson и сотр. (1960) сообщают, что в таких условиях происходит транзитное повышение остаточного азота крови, однако Cotier и Reubi (1960) этого не наблюдали.

Мы лечили гуанетидином 25 больных хронической почечной недостаточностью. Этим больным вводили также анаболические гормоны при соответствующей диете. У 20 больных остаточный азот несколько снизился, у 3 не изменился и у 2 повысился. Таким образом, нарушение фильтрационной и азотовыделительной функций при артериальной гипертонии не является противопоказанием для применения гуанетидина, но требует осторожного и постепенного снижения АД. При этом не следует стремиться снизить давление до нормальных цифр, дабы сохранить повышенное фильтрационное давление.

При подборе доз и длительном применении гуанетидина выявляются кумулятивные свойства этого препарата. После его отмены гипотензивное действие продолжается несколько суток.

Гуанетидин вызывает более отчетливое снижение АД в ортостазе, что является показателем симпатолитического действия и его эффективности, однако резкая ортостатическая гипотония нежелательна. Для уменьшения выраженности ортостатического падения АД мы повышаем дозы гуанетидина постепенно и предупреждаем больных о возможности появления признаков ортостатической гипотонии, особенно в начале лечения, при вставании ночью и в ранние утренние часы.

Ортостатические колебания АД при применении гуанетидина являются нежелательными для больных, страдающих атеросклерозом коронарных и мозговых артерий, особенно после инфаркта миокарда или инсульта в недалеком прошлом. Нам пришлось наблюдать у 2 таких больных осложнение в виде динамического нарушения мозгового кровообращения именно при значительном снижении АД в ортостазе. Page (1961) описывает учащение приступов грудной жабы при лечении больных с гипертонией и атеросклерозом коронарных артерий также вследствие выраженного падения АД в ортостазе.

При лечении гуанетидином отмечается задержка жидкости в организме, увеличение массы циркулирующей плазмы (в среднем — на 11,6%) и крови (на 5,7%) при неизменном объеме эритроцитов. Показатель гематокрита уменьшался (в среднем на 5,4%). У некоторых больных с поражением миокарда такого рода увеличение объема плазмы, особенно в сочетании с падением минутного объема, может снизить гипотензивный эффект препарата и повести к проявлению или усилению сердечной недостаточности. Назначение гипотиазида, уменьшающего объем плазмы, может предупредить или облегчить это нежелательное побочное действие. Из этого следует, что у больных пожилого возраста с выраженным атеросклерозом сосудов сердца и мозга, инфарктом миокарда и инсультом с давностью до 6 месяцев лучше пользоваться резерпином, альфаметилдопа, салуретиками и аналогичными гипотензивными средствами; при необходимости же прибегнуть к гуанетидину требуется осторожность, желательно сочетание его с другими гипотензивными средствами (резерпин, салуретики), что позволит уменьшить дозу гуанетидина и, следовательно, его нежелательное побочное действие.

В заключение необходимо подчеркнуть, что с введением в клиническую практику гуанетидина становится возможным эффективно лечить больных с тяжелой гипертонией; благодаря этому препарату улучшился прогноз даже при злокачественном течении гипертонии.

1. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., 1965. —
2. Ратнер Н. А., Глезер Г. А., Спивак Г. Л. Тер. арх., 1962, 8. — 3. Спивак Г. Л. В сб.: Артериальная гипертония. Медицина, М., 1964. — 4. Arnold, Keiser. Dtsch. med. Wschr., 1960, 85, 1236. — 5. Cotier P., Reubi F., Dupasquier E. Dtsch. med. Wschr., 1960, 28, 1263—1271. — 6. Freis E. D. Progr. Cardiovasc. Diseases, 1965, 8, 2, 183. — 7. Page I. H. Med. Clin. N. Amer., 1961, 45, 2, 417—420. — 8. Richardson D. W., Wyso E. M., Magel I. H., Cavell G. C. Circulation, 1960, 22, 184—190.

УДК 616.12—007.2—616—002.77— 612.015.1

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЗОСОМ И МИТОХОНДРИЙ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Н. П. Медведев и Г. Б. Эвранова

*Кафедра госпитальной хирургии № 2 (зав.— проф. Н. П. Медведев) Казанского ордена
Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова*

Исследованиями ряда авторов выявлены значительные изменения активности ферментов, а также сдвиги в содержании нуклеиновых кислот и гликогена миокарда при нарушениях его функций [5, 18, 19].

Изменения миокарда при патологии изучались также на субмикроскопическом уровне [2, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 16]. Было установлено, что у собак при асфиксии или экспериментальном инфаркте, а также при других нарушениях в сердечной мышце происходит изменение митохондрий: набухание, нарушение структур, проявляемое в просветлении матрикса митохондрий, редукции их крист и деструкции гребней. Изучение митохондрий имеет большое значение, так как они участвуют в окислительном процессе и обеспечивают «неустойчивость» сердечной мышцы.

Есть все основания считать, что при патологии большая роль принадлежит лизосомам, принимающим активное участие при заболеваниях [1, 8]. Это согласуется с данными, что лизосомы могут превращаться в пищеварительные вакуоли, цитоллизосомы. После определенного времени функционирования лизосомы превращаются в остаточные тела с накопленным пигментом липофусцина, что часто отмечается при патологии сердца [4, 17]. Высокую чувствительность вышеуказанных органоидов можно ожидать и при различных пороках сердца человека.

В данной работе представлены результаты гистохимического изучения активности кислой фосфатазы в лизосомах, а также поведения митохондрий в ушке сердца больных с ревматическим митральным стенозом. Материал брали во время операции, фиксировали в формалине по Бекеру, срезы обрабатывали по Гомори. Электронномикроскопическое исследование проводили с помощью электронного микроскопа УЭМБ-100. Активность на сукцинатдегидрогеназу (СД) выявляли в срезах свежей нефиксированной ткани по методу Нахлас.

Наблюдения показали, что активность кислой фосфатазы, локализованной в лизосомах, изменяется в зависимости от тяжести пороков сердца, а также от осложнений, например при спайках в перикарде, при отеке легких. В отличие от нормы при митральном стенозе лизосомы в сердечной мышце выявляются легче и более четко, обычно их количество возрастает, часть лизосом увеличивается в размере.

Мы имели возможность проследить изменения лизосом в сердечной мышце у 6 больных.

1. К., 42 лет, больна ревматизмом с 1953 г., митральный стеноз. В сердечной мышце этой больной под микроскопом обнаруживаются необычайно крупные гранулы с высокой фосфатазной активностью, главным образом по полюсам ядер, а также по ходу миофибрилл, в форме более или менее длинных цепочек (рис. 1, а). Такого большого количества необычайно крупных гранул с интенсивным отложением сульфата свинца в нормальной сердечной мышце никогда не обнаруживается. Аналогичные гранулы встречаются и в ганглиозных клетках предсердия. Здесь гранулы заполняют все клеточное тело и начальные участки дендритов; ядра же нервных клеток не содержат осадка свинца. По ходу нервных стволов лизосомы выявляются в клетках периневрия. Относительно высокая активность фермента отмечается в стенке кровеносных сосудов, в капиллярах. Поскольку срез миокарда после обработки в субстрате со свинцовой солью принимает коричневую окраску, а под микроскопом обнаруживается необычайно большое количество лизосом в мышечных волокнах миокарда, необходимо поста-