

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ  
ОКТАБРЬ  
1986

5

ТОМ  
LXVII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12—009.72—085.224

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕБИКАРА В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

*Л. А. Щербатенко, Т. С. Тагирова, Р. А. Камбург*

*Кафедра терапии № 1 (зав.— проф. Л. А. Щербатенко) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

В последние годы в комплексном лечении ишемической болезни сердца широко применяются транквилизаторы. Устранение страха, эмоционального напряжения под действием транквилизаторов способствует более полному терапевтическому эффекту в лечении этого тяжелого страдания. Однако наиболее широко используемые в клинике бензодиазепиновые транквилизаторы — феназепам (седуксен), хлордизапоксид (элениум) — могут вызывать нежелательные эффекты: гипертензию, брадикардию, угнетение сократимости миокарда, снижение коронарного кровотока [2].

Наше внимание привлек отечественный транквилизатор мебикар. Ранее у этого препарата были обнаружены антигипоксические, анальгетические, стресс-протективные, антиаритмические свойства [1, 3]. Подобное сочетание эффектов может быть весьма ценным при лечении больных ишемической болезнью сердца. В данной работе дана оценка эффективности мебикара в лечении больных стенокардией напряжения; по результатам исследования одного из авторов приведено экспериментальное обоснование антиангинального действия препарата.

Обследовано 84 больных со стенокардией напряжения (мужчин — 62, женщин — 22, средний возраст —  $54,7 \pm 1,8$  года). В зависимости от тяжести заболевания больные разделены на 3 группы. Стенокардия напряжения I степени наблюдалась у 18 больных, II — у 36, III — у 30. Мебикар назначали внутрь в дозе 0,6—0,9 г 3—4 раза в сутки после еды. Курс лечения в условиях стационара продолжался 3—4 нед. Критериями эффективности служили интенсивность, частота и продолжительность приступов стенокардии, количество потребляемого нитроглицерина за сутки, толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии. Исследования проводили с помощью велоэргометра венгерской фирмы «Медикор». Применяли непрерывную ступенеобразно возрастающую нагрузку. Пороговую нагрузку определяли по клиническим и ЭКГ-признакам, указанным в рекомендациях совета по реабилитации Международного общества кардиологов (1976). У 25 больных (мужчин — 17, женщин — 8, средний возраст —  $53,4 \pm 1,3$  года)

со стенокардией напряжения II степени эффективность мебикара оценивали с помощью двойного слепого метода. Мибикар или плацебо назначали по 0,6 г 4 раза в сутки. Применяли два варианта лечения: первый — истинный препарат или плацебо, второй — плацебо, затем истинный препарат. Результат считали положительным при уменьшении ангинозных приступов не менее чем на 50% и повышении толерантности к физической нагрузке.

В условиях эксперимента изучено влияние мебикара на кровоснабжение миокарда и поглощение им кислорода, на ишемизированный миокард, отдельные параметры центральной и периферической гемодинамики.

Объемную скорость коронарного кровотока находили по оттоку крови из коронарного синуса [2], содержание оксигемоглобина в венозной коронарной крови — фотометрическим методом, артериальное давление в бедренной артерии — электроманометром. Кровоток в восходящей части дуги аорты определяли электромагнитным измерителем РКЭ-1. Рассчитывали показатели фазовой структуры кровотока в аорте и вычисляли время систолического выброса и диастолического расслабления, систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте.

Экспериментальную ишемию миокарда вызывали перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе верхней и средней трети. Электрокардиограмму регистрировали в стандартных и усиленных отведениях каждые 5 мин в течение 1 ч после перевязки. Мибикар вводили внутривенно через 15 мин после перевязки в дозах 50 и 250 мг/кг. Эта серия опытов выполнена на 26 кошках. В экспериментах было использовано 97 котов и кошек массой тела 3—4 кг под уретано-хлоралозным наркозом (уретан — 600 мг/кг, хлоралоза — 40 мг/кг внутривенно). Эффект мебикара изучали в дозах 50, 100, 250, 500 мг/кг.

Положительный результат при лечении мебикаром получен у 66,7% больных со стенокардией напряжения I степени. Во время лечения мебикаром прекратились ангинозные приступы, больные перестали пользоваться нитроглицерином, начали адекватно реагировать на эмоциональные нагрузки. Хороший терапевтический эффект сочетался с увеличением толерантности к физической нагрузке и уменьшением депрессии сегмента ST при нагрузке (табл. 1).

Таблица 1

Результаты велоэргометрической пробы до и после курса лечения у больных стенокардией напряжения I, II, III степеней ( $M \pm m$ )

Показатели	I степень (n=18)	II степень (n=36)	III степень (n=30)
Депрессия сегмента ST, мм	$\frac{1,5 \pm 0,2}{1,3 \pm 0,2^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,2^*}{1,4 \pm 0,1^*}$	$\frac{1,9 \pm 0,1}{1,8 \pm 0,2}$
Пороговая мощность, кгм/мин . . . . .	$\frac{342,5 \pm 45,6}{490,0 \pm 55,5^{**}}$	$\frac{296,0 \pm 41,1}{437,5 \pm 32,5^{**}}$	$\frac{190,0 \pm 44,8}{260,5 \pm 34,7}$
Объем выполненной работы, кгм . . . . .	$\frac{1335,7 \pm 315,9}{2521,7 \pm 364,5^{***}}$	$\frac{1606,0 \pm 102,2}{2893,0 \pm 355,9^{***}}$	$\frac{568,7 \pm 84,6}{980,8 \pm 79,1^{**}}$
Время работы на велоэргометре, мин . . . . .	$\frac{7,2 \pm 0,8}{10,0 \pm 0,9^*}$	$\frac{3,6 \pm 0,1}{8,1 \pm 0,5^*}$	$\frac{4,2 \pm 0,4}{7,0 \pm 0,3^*}$
Пuls на высоте нагрузки, в мин . . . . .	$\frac{110,3 \pm 4,5}{123,3 \pm 4,7}$	$\frac{108,2 \pm 5,6}{125,4 \pm 4,8}$	$\frac{104,8 \pm 8,0}{110,3 \pm 9,2}$
Артериальное давление на высоте нагрузки, кПа . . . . .	$\frac{19,1 \pm 0,8}{21,1 \pm 1,0}$	$\frac{21,6 \pm 1,0}{21,7 \pm 0,7}$	$\frac{18,6 \pm 0,3}{20,1 \pm 0,3}$

Примечание: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ . В числителе — данные до лечения, в знаменателе — после лечения. То же в табл. 2.

При стенокардии напряжения III степени положительный эффект от лечения мебикаром отмечен лишь у 23,3% больных. Число ангинозных приступов у этих больных снизилось с  $4,2 \pm 0,8$  до  $2,0 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ), суточное потребление нитроглицерина уменьшилось с  $3,5 \pm 0,5$  до  $1,2 \pm 0,2$  таблеток ( $P < 0,05$ ). Наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке — возрос общий объем выполненной работы за счет увеличения времени работы на велоэргометре; поро-

говая мощность повысилась незначительно. Положительного влияния на ишемические изменения ЭКГ (депрессию сегмента ST) при нагрузке не отмечено.

Для объективизации действия мексикара на течение стенокардии напряжения у 25 больных был использован двойной слепой метод. Положительный эффект зарегистрирован у 42,8% пациентов. Число ангинозных приступов уменьшилось с  $16,8 \pm 1,3$  до  $7,0 \pm 1,2$  ( $P < 0,001$ ), количество таблеток нитроглицерина в неделю сократилось с  $13,0 \pm 1,8$  до  $5,7 \pm 0,9$  ( $P < 0,001$ ). Положительный результат от применения плацебо получен в 27,3% случаев, что согласуется с данными литературы. Кроме учета клинических показателей, проанализировали результаты велоэргометрической пробы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели велоэргометрической пробы до и после курса лечения мексикаром и плацебо двойным слепым методом ( $M \pm m$ )

Показатели	Мексикар (n=14)	Плацебо (n=11)
Депрессия сегмента ST, мм . . . . .	$1,7 \pm 0,1$ $1,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$1,9 \pm 0,2$ $1,8 \pm 0,2$ $P > 0,05$
Пороговая мощность, кгм/мин . . . . .	$272,4 \pm 22,6$ $392,2 \pm 34,2$ $P < 0,05$	$263,5 \pm 20,4$ $282,0 \pm 24,1$ $P < 0,05$
Объем выполненной работы, кгм . . . . .	$226,4$ $239,2$ $P < 0,01$	$21,6$ $20,4$ $P > 0,05$
Время работы на велоэргометре, мин	$4,3 \pm 0,5$ $7,8 \pm 0,3$ $P < 0,01$	$3,9 \pm 0,2$ $4,1 \pm 0,1$ $P > 0,05$
Частота пульса на высоте нагрузки	$112,4 \pm 6,7$ $119,7 \pm 5,4$ $P < 0,05$	$106,4 \pm 5,9$ $110,1 \pm 5,8$ $P > 0,05$
Артериальное давление на высоте нагрузки, кПа . . . . .	$21,1 \pm 1,0$ $21,8 \pm 1,0$ $P > 0,05$	$21,3 \pm 1,1$ $21,4 \pm 0,8$ $P > 0,05$

Двойной слепой метод выявил достоверное различие в действии мексикара и плацебо как по чисто клиническим показателям, так и по отношению к физической нагрузке. Наряду с антиангинальным эффектом мексикара отчетливо проявились и его транквилизирующие свойства, особенно у больных с выраженными эмоциональными реакциями и невротическими наклонностями. Одновременно с уменьшением частоты и интенсивности ангинозных приступов, потребления нитроглицерина, увеличением переносимости физической нагрузки наблюдались ослабление невротической симптоматики, улучшение настроения, уменьшение вегетососудистой лабильности, нормализация сна. При этом мексикар не вызывал дневной сонливости, снижения работоспособности, что выгодно отличало его от других транквилизаторов. Длительное непрерывное применение мексикара также не сопровождалось отрицательными побочными эффектами. Диспептические расстройства и аллергические реакции были отмечены лишь у 5% больных.

Способность мексикара положительно влиять на течение стенокардии напряжения получила и экспериментальное подтверждение. При введении препарата в дозе 50 мг/кг объемная скорость коронарного кровотока увеличивалась на  $33,4 \pm 5,2\%$  с максимумом эффекта на 1—2-й минутах и продолжительностью  $11,6 \pm 1,9$  мин. Одновременно с усилением коронарного кровотока уменьшалась артериовенозная разница по кислороду за счет увеличения содержания оксигемоглобина в венозной коронарной крови на  $17,8 \pm 2,1\%$ . Продолжительность данного эффекта и роста коронарного кровотока была одинаковой. Указанные сдвиги происходили на фоне неизменного АД, а в ряде опытов — на фоне незначительного (на 5—10%) повышения в течение 5—10 мин. При расчете количества поглощенного сердцем кислорода обнаружено его возрастание на  $15,4 \pm 1,6\%$ , длитель-

ность этого эффекта составляла  $10,2 \pm 1,2$  мин. Увеличение коронарного кровотока было более значительным, чем рост поглощения сердцем кислорода, в течение всего опыта (на 2—3-й минутах — в 1,8—2,4 раза).

При увеличении доз мекликара отмечалось усиление указанных эффектов по интенсивности и продолжительности. При введении в дозе 500 мг/кг препарат вызывал гипотензивную реакцию. Снижение АД было максимальным (на  $32,5 \pm 4,8\%$ ) на 2—5-й минутах и длилось  $16,2 \pm 2,1$  мин. В этой дозе мекликар повышал объемную скорость коронарного кровотока на  $106,3 \pm 14,6\%$  с максимумом эффекта на 3—5-й минутах и продолжительностью  $35,2 \pm 3,8$  мин. Содержание оксигемоглобина в венозной коронарной крови возрастало на  $30,2 \pm 3,8\%$ , а поглощение миокардом кислорода — на  $56,7 \pm 4,6\%$ , причем увеличение коронарного кровотока на протяжении всего опыта превосходило рост поглощения сердцем кислорода (максимально на 5—10-й минутах — в 1,8—2,1 раза).

Мекликар оказывал существенное влияние на деятельность сердца. Уже в дозе 50 мг/кг препарат приводил к статистически достоверному увеличению систолического и сердечного выброса на 10—15%, а также к возрастанию кровотока в аорте на 15—25%, что свидетельствовало о повышении сократительной функции миокарда. Длительность действия составляла 10—15 мин. Частота сердечных сокращений и АД изменялись незначительно. Особенно выраженный эффект наблюдался при введении препарата в дозах 250 и 500 мг/кг. В этих дозах мекликар вызывал значительное увеличение сократительной функции миокарда, что проявлялось ускорением кровотока в аорте и сокращением времени систолического выброса. Параллельно возрастал систолический и сердечный выброс на 15—35%. Препарат оказывал незначительное влияние на частоту сердечных сокращений и вызывал небольшое (на 10—20%) снижение АД. Продолжительность эффектов составляла 20—40 мин.

Изменения в условиях экспериментальной ишемии миокарда выражались на ЭКГ в виде подъема сегмента ST выше изолинии в среднем на  $5,2 \pm 0,6$  мм. Эти сдвиги реполяризации начинались сразу же после перевязки, достигая максимума к 15—20 мин, и оставались относительно стабильными в течение всего наблюдения.

Мекликар, вводимый на фоне максимальных сдвигов ЭКГ в дозе 50 мг/кг в 6 опытах из 10 и в дозе 250 мг/кг — в 6 опытах из 8, оказывал нормализующее влияние на конечную часть желудочкового комплекса. Через 5—15 мин после введения мекликара в дозе 50 мг/кг подъем сегмента ST составлял  $3,4 \pm 0,3$  мм ( $P < 0,05$ ), в дозе 250 мг/кг —  $2,1 \pm 0,3$  мм ( $P < 0,05$ ). Это действие препарата в обеих изученных дозах сохранялось в течение всего периода наблюдения (45 мин).

Таким образом, у транквилизатора мекликара в условиях эксперимента обнаружена способность улучшать кровоснабжение миокарда. В большей степени он увеличивает коронарный кровоток и в меньшей — поглощение сердцем кислорода, что создает определенный коронарный резерв. Мекликар усиливает сократительную функцию миокарда и, что особенно важно, мало влияет на системную гемодинамику, не изменяет числа сердечных сокращений и только в дозах 250 и 500 мг/кг вызывает незначительную кратковременную гипотензию. По своему действию на кровообращение препарат существенно отличается от бензодиазепиновых транквилизаторов, и это важно для его применения при ишемической болезни сердца. Полученные в эксперименте данные подтверждают представление о наличии у мекликара и собственно коронаролитического эффекта и дают основание для использования его в лечении стенокардии напряжения. Наиболее благоприятный эффект был получен при лечении больных со стенокардией I степени (66,7%). Прекращение ангинозных приступов сопровождалось у них и повышением толерантности к физической нагрузке. Этот эффект мы относим за счет влияния мекликара как на эмоциональную сферу, так и непосредственно на коронарное кровообращение.

При заболевании II и III степени эффект наблюдался соответственно лишь у 41,6 и 23,3% больных. Уменьшение частоты приступов стенокардии при II степени сопровождалось незначительным повышением толерантности к физической нагрузке, и можно считать, что в этих случаях положительный эффект связан в основном с устранением эмоциональных реакций на болезнь.

Таким образом, отечественный транквилизатор мекликар помимо обнаруженных ранее психотропных свойств оказывает благоприятное влияние на коронарную гемодинамику, сократительную способность сердца и может применяться в лечении стенокардии напряжения I—II степени.

## ВЫВОДЫ

1. Транквилизирующие и коронароактивные свойства мебикара дают основание для применения его у больных со стенокардией напряжения.
2. Мибикар уменьшает число приступов и повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стенокардией напряжения I—II степени.
3. Мибикар улучшает кровоснабжение интактного миокарда, увеличивая объемную скорость коронарного кровотока и в меньшей степени — поглощение миокардом кислорода. Препарат повышает сократительную способность миокарда, не изменяя при этом величины АД и частоты сердечных сокращений.
4. В дозах 50 и 250 мг/кг мибикар уменьшает экспериментальную ишемию миокарда, вызванную перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии у кошек.
5. Благоприятный эффект мибикара при стенокардии напряжения I—II степени объясняется комплексным воздействием на психоэмоциональную сферу и коронарное кровообращение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зимакова И. Е., Камбург Р. А., Киршин С. В. Фармакол. и токсикол., 1980, 4, 368.— 2. Каверина Н. В., Розонов Ю. Б., Чичканов Г. Г. Современные аспекты фармакологии антиангинальных средств. М., Медицина, 1980.— 3. Камбург Р. А., Зимакова И. Е. Фармакол. и токсикол., 1982, 4, 16.

Поступила 03.02.86.

УДК 616.127—005.8—085.241:547.466—036.8

## ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА СРЕДСТВАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*А. Е. Второв, Л. А. Лецинский, Л. Т. Пименов*

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав.— проф. Л. А. Лецинский), кафедра биохимии (зав.— проф. П. Н. Шарая) Устиновского ордена Дружбы народов медицинского института*

Инфаркт миокарда вызывает серьезное поражение не только мышечной ткани сердца, но и соединительнотканной стромы этого органа [5]. По изменению концентрации структурного элемента коллагена, его своеобразного биохимического маркера — аминокислоты оксипролина — можно оценивать глубину и направленность процессов, происходящих в соединительной ткани вовлеченного в патологический процесс органа [2]. Результаты патоморфологических и биохимических исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня свободного оксипролина в крови в первые дни возникновения инфаркта миокарда [3, 4]. Доказана прямая корреляция между подъемом в циркулирующей крови уровня свободного оксипролина и степенью деструкции коллагена [1, 9]. Белковосвязанные или пептидные формы оксипролина, напротив, прямо связаны с повышением интенсивности синтетических, репаративных процессов в соединительной ткани [4, 8]. Рубцевание пораженного инфарктом сердца сопровождается большой скоростью использования пептидных форм оксипролина на пластические нужды. Динамичность и обратимость реакции образования молодого коллагена, его нестойкость — второй фактор, объясняющий увеличение уровня белковосвязанного оксипролина при разрастании соединительной ткани и рубцевании [10, 11]. Однако прижизненная оценка состояния обмена соединительной ткани, в частности коллагена, при инфаркте миокарда одновременно по уровням свободного и пептидосвязанного оксипролина до сих пор почти не проводилась, при этом использование данного двойного биохимического теста для определения эффективности терапии в литературе вообще не нашло отражения.

Целью настоящей работы являлось изучение в динамике концентрации метаболитов соединительной ткани (свободного и пептидосвязанного оксипролина) у больных инфарктом миокарда на различных этапах внутриспитальной реабилитации при использовании в составе комплексной терапии средств метаболического действия: раствора свободных кристаллических аминокислот — альвезина-нового (ГДР) в комбинации с анаболическим стероидом ретаболилом.