

УДК 616.12—008.46—08— [612.398.2+615.357+615.224]

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ БЕЛКОВЫМИ ГИДРОЛИЗАТАМИ, РЕТАБОЛИЛОМ И СТРОФАНТИНОМ

А. А. Василькова, Л. А. Лещинский

*Кафедра госпитальной терапии № 1 (зав.—проф. Л. А. Лещинский) Ижевского
медицинского института*

Экспериментально установлено, что повышения эффективности сердечных гликозидов можно достичь при их сочетании со стимуляторами синтеза белка и нуклеиновых кислот, способными повлиять на процессы белкового анаболизма в миокарде [3, 5, 6]. Вместе с тем стимуляция синтеза белка (собственно анаболическое действие) и блокада белкового распада (антикатаболический эффект) анаболических стероидов, по-видимому, могут быть усилены их сочетанием с белковыми гидролизатами или смесями аминокислот.

Цель настоящей работы заключалась в изучении усиления эффекта сердечных гликозидов и парирования их побочных эффектов с помощью комбинации анаболических стероидов и донаторов аминокислот при лечении хронической сердечной недостаточности.

Под наблюдением находилось 193 больных (103 женщины и 90 мужчин) в возрасте от 21 до 78 лет с хронической недостаточностью кровообращения, развившейся вследствие ревматических пороков сердца, атеросклеротического кардиосклероза, хронических заболеваний легких с легочно-сердечной недостаточностью. Недостаточность I степени была диагностирована у 15 больных, IIА — у 98, IIБ — у 70, III степени — у 10. Из числа обследованных 169 пациентов составили 1-ю группу, а 24 — 2-ю (контрольную) группу.

Лечение проводили в два этапа. На 1-м этапе терапии в течение 10 дней больные получали внутривенно строфантин по 0,25 мг ежедневно. На 2-м одновременно с такой же дозой строфантина больным назначали ретаболил по 50 мг внутримышечно один раз в 6—7 дней, белковые гидролизаты (аминокровин, белковый гидролизат казеина, гидролизин) или аминокислотные смеси («Альвезин-нео») по 500 мл внутривенно капельно (20—40 капель в 1 мин) один раз в 4—5 дней (4—6 раз на курс лечения). В 0,5 л «Альвезина-нео» суммарное содержание аминокислот составляет 21,7 г. Курс лечения продолжался в среднем 28—30 дней, а в ряде случаев и более дней в соответствии с клиническими показателями. Больные контрольной группы на 1-м этапе получали строфантин по 0,25 мг внутривенно ежедневно (10—12 дней); далее на фоне продолжающейся гликозидотерапии, на 2-м этапе лечение дополнялось ретаболилом по 50 мг (курс лечения составлял в среднем, как и в 1-й группе, 28—30 дней). Результаты 1 и 2-го этапов лечения в 1 и 2-й группах сравнивали, что давало возможность оценить дополнительный эффект, обеспечиваемый (сверх эффекта только строфантина или строфантина в сочетании с ретаболилом) изучавшимися комбинациями. Кроме этого, в ряде случаев терапию дополняли медикаментозными препаратами, воздействующими на основную патологический процесс: антибиотиками, салицилатами. Иных средств, обладающих кардиотоническим или антидистрофическим действиями, не применяли.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинических признаков недостаточности кровообращения, центральной гемодинамике (метод интегральной реографии), по объему циркулирующей плазмы (радионуклидный метод). В процессе лечения исследовали показатели белкового обмена с помощью альбумина, меченого ¹³¹I, с дифференцированной количественной оценкой как синтеза, так и катаболизма белка; некоторые характеристики обмена инсулина методом радиоиммунологического анализа; содержание калия и натрия в крови и суточной моче методом пламенной фотометрии.

Изучение белкового обмена радионуклидным методом позволило выявить до лечения нормальные параметры синтеза и распада у 21,6% больных 1-й группы. Отклонения имели место у 78,4%. Усиление катаболизма протеинов было отмечено у 56,8% обследованных с недостаточностью кровообращения.

Под влиянием курсового применения строфантина с ретаболилом и строфантина с ретаболилом и белковыми гидролизатами или смесями аминокислот констатируется отчетливая тенденция к восстановлению нарушенного катаболизма белка, при этом более существенной она была в группе больных, получавших тройную лекарственную комбинацию. Среди больных с повышенным исходным уровнем распада белка, леченных тройной лекарственной комбинацией, произошло снижение распада в среднем на 35%, а в группе пациентов, получавших двойную комбинацию, — на 12,5% (табл. 1). После курса лечения нормальный уровень распада белка при исходно повышенном достигнут в 1-й группе у 25 из 30 больных и во 2-й группе у 5 из 12 больных. Нормализация нарушенного катаболизма белка подтверждает выражен-

Таблица 1

Уровень катаболизма и синтеза белка (по данным исследования с ^{131}I -альбумином) у больных с недостаточностью кровообращения в зависимости от исходного уровня распада и синтеза белка при различных способах лечения ($M \pm m$)

Контингент обследованных		Период обследования	Распад, %		Синтез, мг/кг	
			нормальный (11—13)	повышенный (<13)	нормальный (202±4)	сниженный (<202±4)
Здоровые	18		11,9±0,4	—	202±4,0	—
Больные, получавшие строфантин, ретаболил, белковые гидролизаты или смеси аминокислот (1-я группа)	50	до лечения	—	16,9±0,8	—	156±13
		после лечения		12,5±0,5		198±11
		P_1		<0,001		<0,02
Больные, получавшие строфантин и ретаболил (2-я группа)	24	до лечения	—	16,1±0,4	—	158±6
		после лечения		14,3±0,5		172±4
		P_2		<0,01		<0,05

P_1 — по сравнению с показателями до лечения и после него в 1-й группе больных; P_2 — по сравнению с показателями до лечения и после него в контрольной (2-й) группе больных.

ный антикатаболический эффект ретаболила при недостаточности кровообращения, особенно при дополнительном введении аминокислот.

Снижение синтеза альбумина было констатировано в исходном состоянии у 66,2% больных с недостаточностью кровообращения. Под влиянием обоих видов комбинированного лекарственного лечения наблюдалось повышение показателей синтеза белка.

Так, при лечении строфантином в комбинации с ретаболилом и белковым гидролизатом или смесью аминокислот в группе больных с пониженным синтезом белка отмечалось его увеличение со 156 ± 13 до 198 ± 11 мг/кг ($P < 0,02$), а в группе больных, получавших строфантин в комбинации с ретаболилом, — со 158 ± 6 до 172 ± 4 мг/кг ($P < 0,05$).

К концу курса сочетанной фармакотерапии пониженный уровень синтеза альбумина нормализовался в 1-й группе у 26 из 33 больных и во 2-й группе у 6 из 16 больных. Приведенные данные позволяют констатировать существенное анаболическое действие ретаболила в комбинации с белковым гидролизатом или смесью аминокислот.

Под влиянием обеих лекарственных комбинаций, составленных на базе строфантина из препаратов белковосинтетического усиления, отмечена нормализация показателей инсулинового обмена. У больных с хронической H_1 и IIa степени возникают изменения инсулиновой обеспеченности, выражающиеся напряженностью инсулярного аппарата поджелудочной железы, что проявляется достоверным возрастанием уровня инсулина на 60 и 120-й минуте глюкозотолерантного теста (ГТТ). У большинства больных с $\text{HIB} - \text{III}$ степени уровень инсулина натошак, через 60 и 120 мин оказался заметно сниженным как по сравнению с контрольной группой, так и группой пациентов с начальными стадиями хронической недостаточности кровообращения. Под влиянием комбинированной терапии в обеих группах больных с $\text{H}_1 - \text{IIa}$ степени констатировано снижение уровня иммунореактивного инсулина на 60 и 120-й минуте ГТТ, причем эффективность тройной лекарственной комбинации

в отношении уменьшения напряженности функции инсулярного аппарата более значительна, чем двойного вида терапии.

К концу курса сочетанной терапии в обеих группах больных с НИБ — НШ степени отмечена позитивная динамика в показателях инсулиновой обеспеченности организма, но частота положительных изменений была выше в группе пациентов, получавших трехкомпонентную фармакотерапию. Указанная способность иллюстрируется увеличением к концу курса лечения базальной инсулинемии ($P < 0,02$) в группе больных, леченных строфантином, ретаболилом, белковым гидролизатом или смесью аминокислот, в отличие от соответствующих данных, полученных в группе больных, леченных строфантином и ретаболилом. Гипопродукционный характер снижения уровня инсулина при НИБ—НШ степени является дополнительным патофизиологическим основанием для применения в лечении тяжелой хронической недостаточности кровообращения анаболизующей терапии, которая оказывает стимулирующее влияние на уровень выработки инсулина.

При анализе влияния проводимой терапии на некоторые показатели обмена калия и натрия было установлено, что на фоне применения обеих лекарственных комбинаций происходил прирост содержания калия в эритроцитах после 1-го этапа. Введение на 2-м этапе лечения дополнительно к гликозидотерапии ретаболила в сочетании с белковым гидролизатом привело к дальнейшему весьма выраженному увеличению уровня калия в эритроцитах (с $77,3 \pm 0,9$ до $86,3 \pm 1,8$ ммоль/л, $P < 0,001$). Применение на 2-м этапе терапии только ретаболила также вызвало увеличение уровня калия в эритроцитах с несколько меньшим градиентом — с $75,9 \pm 2,0$ до $80,3 \pm 0,9$ ммоль/л ($P < 0,05$). Прирост содержания калия в эритроцитах сопровождался уменьшением калиуреза. Параллельно уменьшению суточного калиуреза отмечалось увеличение экскреции натрия с мочой. Концентрация калия и натрия в плазме под влиянием обеих лекарственных комбинаций менялась в пределах нормальных величин, но была более выраженной в группе больных, леченных тройной лекарственной комбинацией. Есть основания считать, что калийзадерживающий эффект ретаболила, подтверждаемый также результатами специальных клинко-биохимических [1, 4, 7] и радионуклидных [2] исследований, связан с блокадой белкового катаболизма и с усилением белкового синтеза под влиянием анаболических стероидов, причем усиление внутриклеточных белковосинтетических процессов имеет прямую связь с фиксацией калия во внутриклеточном объеме. Таким образом, степень внутриклеточной фиксации калия может явиться в известной мере маркером или индикатором величины белковосинтетического или антидистрофического эффекта анаболических стероидов.

Ряд положительных метаболических сдвигов способствовал выраженной обратной динамике основных клинических признаков сердечной недостаточности, что нашло свое отражение в изменении степени недостаточности кровообращения в процессе лечения. У больных с исходной НИБ степени тройная лекарственная комбинация была более эффективной, в том числе и в случаях рефрактерности к лечению строфантином. Так, после добавления к лечению ретаболила в комбинации с белковым гидролизатом у 21 из 25 больных основной группы, рефрактерных к строфантину, уменьшилась степень недостаточности. Только ретаболил в этом направлении оказался менее эффективным. Лишь у одного из 11 больных контрольной группы, рефрактерных к строфантину, он вызвал уменьшение степени недостаточности.

В процессе лечения наблюдалось достоверное изменение показателей центральной гемодинамики после 2-го этапа терапии в 1-й группе больных, в отличие от 2-й группы, где сдвиги имели меньшую амплитуду, а результаты не во всех случаях были значимыми (табл. 2).

Таким образом, ретаболил, применявшийся в комбинации с белковым гидролизатом или смесью аминокислот, позволяет уменьшить круг рефрактерных к сердечным гликозидам состояний, оказывает выраженный кардиотонический, анаболизующий и антикатаболический эффект, сопровождающийся и определенным калийзадерживающим действием.

Констатирована малая частота (2,3%) побочных явлений при применении белковых гидролизатов и их отсутствие при лечении смесью аминокислот. Их влияние в период самой процедуры и после нее ни разу не сопровождалось увеличением застойных явлений как в малом, так и в большом круге кровообращения. Это связано со значительным увеличением как часового диуреза в период трансфузий, который составил в среднем 150 мл (а за весь период инфузии — 500—600 мл), так и суточного диуреза. Таким образом, нагрузка объемом немедленно компенсировалась выделением адекватного количества жидкости и после вливания экскреция воды превышала объем нагрузки жидкостью. Изучавшаяся лекарственная комбинация

Таблица 2

Гемодинамические показатели у больных с синдромом хронической недостаточности кровообращения на фоне лечения

Метод лечения	п	Гемодинамические показатели	Период исследования	Статистические показатели	
				$M \pm m$	$P(P_1, P_2, P_3)$
Строфантин + белковые гидролизаты (или смеси аминокислот) + ретаболил (1-я группа)	169	СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	до лечения	2,66±0,06	$P_1 < 0,01$
			после 1-го этапа	2,89±0,04	$P_2 < 0,001$
			после 2-го этапа	3,17±0,03	$P_3 < 0,001$
		УИ, мл/м ²	до лечения	38,89±0,78	$P_1 < 0,05$
			после 1-го этапа	41,20±0,69	$P_2 < 0,001$
			после 2-го этапа	46,15±0,62	$P_3 < 0,001$
		ОПС, ·10 ⁻⁵ Па·с/м ³	до лечения	3227±158,31	$P_1 > 0,05$
			после 1-го этапа	2862±102,56	$P_2 < 0,001$
Строфантин + ретаболил (2-я группа)	24		после 2-го этапа	1926±53,66	$P_3 < 0,001$
		Объем плазмы, мл/кг	до лечения	45,9±3,0	$P_1 < 0,05$
			после него	39,2±1,6	
		СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	до лечения	2,78±0,09	$P_1 < 0,02$
			после 1-го этапа	3,02±0,05	$P_2 < 0,001$
			после 2-го этапа	3,12±0,03	$P_3 > 0,05$
		УИ, мл/м ²	до лечения	39,36±0,82	$P_1 < 0,05$
			после 1-го этапа	41,69±0,74	$P_2 < 0,001$
			после 2-го этапа	44,19±0,9	$P_3 < 0,05$
		ОПС, ·10 ⁻⁵ Па·с/м ³	до лечения	3279±149,6	$P_1 > 0,05$
			после 1-го этапа	2919±116,9	$P_2 < 0,001$
			после 2-го этапа	2586±98,9	$P_3 < 0,05$
		Объем плазмы, мл·кг	до лечения	45,6±1,1	$P_2 < 0,05$
			после него	42,8±0,8	

СИ — сердечный индекс; УИ — ударный индекс; ОПС — общее периферическое сопротивление; t_1, P_1 — по сравнению с показателями до лечения и после 1-го этапа терапии; t_2, P_2 — по сравнению с показателями до лечения и после 2-го этапа терапии; t_3, P_3 — по сравнению с показателями после 1 и 2-го этапа терапии.

с применением ретаболила и белковых гидролизатов или смеси аминокислот на фоне строфантина может явиться средством выбора в случае рефрактерности или малой эффективности гликозидов при их использовании в чистом виде. Особенно показано использование анаболизирующего, антикатаболического и калийфиксирующего эффекта такого лечебного комплекса в терапии диспротеинемических и гипокалиемических состояний. Последние сопровождают хроническую ИБС и недостаточность кровообращения и нередко являются причиной рефрактерности к гликозидотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинский Л. А. Строфантин и гликозиды строфантиноподобного действия. М., Медицина, 1974.
2. Лещинский Л. А., Трусов В. В., Шинкарева И. А. Венг. фармакотер., 1980, 3.—3. Оганесян Н. М., Самвелян В. М., Воросян М. А., Агеджанова Н. Р. Кровообращение, 1969, 2.—4. Полищук М. А. Сочетанное применение строфантина и неробола в терапии хронической недостаточности кровообращения. Автореф. канд. дисс., Ижевск, 1970.—5. Пшенникова М. Г., Меерсон Ф. З., Гараева Н. Р. Кардиология, 1966, 4.—6. Сеницын П. Д. Лечение недостаточности кровообращения анаболическими средствами. Челябинск, Медицина, 1973.—7. Шинкарева И. А. Сравнительная оценка ряда методов антидистрофической лекарственной терапии ишемической болезни сердца. Автореф. канд. дисс., Ижевск, 1972.

Поступила 10 марта 1983 г.