

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи
УДК 616. 127—005. 8

А Н И С И М О В А
Людмила Викторовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ
БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА
КОМБИНАЦИЯМИ РЕТАБОЛИЛА И
МЕТИЛУРАЦИЛА С ПАНАНГИНОМ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

14.00.06 — кардиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск — 1982

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 616. 127—005. 8

АНИСИМОВА
Людмила Викторовна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ
БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА КОМБИНАЦИЯМИ
РЕТАБОЛИЛА И МЕТИЛУРАЦИЛА
С ПАНАНГИНОМ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

14.00.06 — кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск — 1982

Работа выполнена в Ижевском государственном медицинском институте.

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки УАССР, доктор медицинских наук, профессор **Л. А. Лещинский.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **П. Д. Сеницын**

доктор медицинских наук, профессор **А. В. Туев.**

Ведущее учреждение II Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова.

Защита состоится «16» декабря 1982 г. в 15 час. на заседании специализированного Ученого Совета (К.084.10.02) при Свердловском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (город Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Свердловского медицинского института (г. Свердловск, ул. Ермакова, 17).

Автореферат разослан «13» ноября 1982 г.

Ученый секретарь специализированного
Совета, профессор **Е. Д. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия ишемическая болезнь сердца (в частности инфаркт миокарда) становится основной причиной смертности населения большинства развитых стран мира, причем, отмечается значительное «омоложение» инфаркта миокарда и высокая летальность от него у лиц молодого возраста (К. Р. Седов, 1979; P. C. Baumann, 1978; G. E. Fraser, 1978; С. Н. Wyndham, 1978 и др.). Все это подчеркивает особую актуальность проблемы оптимизации и интенсификации терапии этого заболевания.

В патогенезе инфаркта миокарда, наряду с многообразием других факторов, большое значение имеют глубокие нарушения белкового обмена и, прежде всего, подавление синтеза внутриклеточного белка при одновременном усилении белвокатаболических процессов.

Глубокие нарушения метаболизма протенинов приводят к прогрессированию процесса, увеличению очага некроза, замедлению репарации, что усугубляет тяжесть течения заболевания и увеличивает риск ряда осложнений (Н. П. Гушина, 1976, 1979; A. Agostoni и соавт., 1972).

В связи с этим оптимизация лечения инфаркта миокарда может быть достигнута путем целенаправленного влияния на нарушенный белковый метаболизм. Одним из относительно новых и клинически еще недостаточно изученных методов коррекции этих нарушений является применение анаболических стероидов и различных нестероидных анаболизаторов, основанием для использования которых у больных инфарктом миокарда служит, во-первых, их самостоятельный антикатаболический эффект (работы из нашей клиники: Л. А. Лещинского и соавт., 1969, 1971, 1978, 1980; И. А. Шинкаревой, 1972, 1977; Л. А. Лещинского, И. А. Шинкаревой, 1976), во-вторых, стимулирующее влияние их на синтез белка в миокарде (собственно белковоанаболический эффект). Оба упомянутых аспекта действия анаболов активно способствуют реализации важнейшего направления и, можно сказать, ос-

повной доктрины в современной терапии инфаркта миокарда (ИМ) — принципа максимального ограничения или уменьшения его размеров (Л. А. Лещинский и соавт., 1971, 1978, 1980; Л. А. Мясников и соавт., 1972; Е. И. Чазов, 1973, 1974, 1977; Е. В. Бардин, 1975; А. А. Дубинский и соавт., 1975; E. Braunwald и соавт., 1975, 1979; H. E. Morgan, 1976; H. E. Morgan и соавт., 1975, 1979).

Однако, до сих пор нет четких доказательств реальной способности анаболических средств (АС) остановить стремительный процесс белкового катаболизма у больных в остром периоде ИМ, повернуть вспять его разрушительное действие и перевести обмен протеннов в сторону преобладания анаболического эффекта. Вместе с этим пока не определен круг специальных показаний для использования АС и лекарственных комбинаций на их основе, способных усилить или потенцировать их эффект. Особый интерес в методическом и информативном плане представила возможность количественно оценить параметры обмена протеннов при использовании АС с помощью радионуклидных методов.

Цели и задачи исследования

Целью настоящей работы явилось оценить в сравнительном плане эффективность лечения больных ИМ и особенности влияния на ряд параметров белкового метаболизма двух медикаментозных комбинаций: сочетания стероидного анабола ретаболила с панангином и комбинации нестероидного анаболизатора метилпурацила с панангином.

Исходя из этого, были поставлены следующие задачи:

1) изучить ряд особенностей влияния применявшихся лекарственных комбинаций на основные клинические признаки инфаркта миокарда, некоторые параметры сократительной функции сердечной мышцы и периферической гемодинамики;

2) выявить динамику белкового и электролитного обмена по радионуклидной и биохимической индикации при проводившейся терапии;

3) оценить частоту, значение и динамику побочных эффектов при использовании изучавшихся медикаментозных комбинаций;

4) определить конкретные показания к применению той или иной комбинации лекарственных средств; обосновать систему курсового лечения и методы динамического контроля в ходе лечения.

Научная новизна

В работе впервые проведена сравнительная комплексная оценка терапевтической эффективности при инфаркте миокарда двух лекарственных комбинаций: ретаболила с панангином и метилурацила с панангином. При этом сочетание метилурацила с панангином впервые изучено при использовании в лечении данного заболевания. Кроме того, разработаны показания для применения и критерии для выбора той или иной медикаментозной комбинации в конкретной клинической ситуации у больных ИМ. Впервые был использован для контроля применения анаболических препаратов и лекарственных комбинаций на их основе у больных ИМ радионуклидный метод исследования с J—131-альбумином и дискриминантной системой расчета синтеза, распада, сосудистой проницаемости и других параметров белкового метаболизма, позволивший доказать и количественно документировать наличие у больных инфарктом миокарда четкого антикатаболического и белковозанаболического эффекта под влиянием обеих изучавшихся комбинаций, особенно ретаболила с панангином. Кроме того, впервые был разработан комплекс тестов (уровень общего белка и белковых фракций крови, остаточного азота крови, аммиака азота крови, общего азота мочи, калия и натрия в крови и в суточной моче) для динамического наблюдения за терапией больных ИМ с помощью комбинаций анаболических средств с панангином.

Практическая ценность работы

Получена новая информация об эффективности терапии инфаркта миокарда двумя медикаментозными комбинациями: ретаболилом с панангином и метилурацилом с панангином в сравнении между собой и с «контролем», что позволило выработать практические рекомендации для дифференцированного применения их в терапии больных инфарктом миокарда, а также разработать и обосновать системы курсового лечения этими комбинациями и системы контроля за ходом лечения.

Внедрение

Результаты работы внедрены в клиническую практику инфарктного отделения многопрофильной больницы проин-

водственного объединения «Ижмаш» (медсанчасти № 1 Ижевского горздравотдела) и отделений острого инфаркта миокарда и реабилитации клинической кардиологической больницы (Ижевского горздравотдела). Радионуклидный метод исследования белкового обмена с помощью альбумина-J-131 и дискриминантной системы расчета синтеза, распада и коэффициентов распределения белка в организме внедрен в практику клинической радиологической лаборатории медсанчасти производственного объединения «Ижмаш».

Предложения, выносимые на защиту

1. У больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), как правило, имеются глубокие изменения белкового обмена, проявляющиеся в снижении синтеза и усилении распада белка, а также — нарушении трансвазального транспорта протеина, особенно выраженные при повторном и трансмуральном инфаркте. Эти нарушения могут быть количественно определены в клинике радионуклидным методом с альбумином-J-131.

2. Под влиянием анаболических средств (ретаболила, его сочетания с панангином и метилурацила с панангином) отмечен сдвиг в сторону нормализации показателей белкового метаболизма: стимуляция протеинсинтеза и парирование повышенного катаболизма, кроме того, замедление перехода альбумина из интраваскулярного пространства в экстраваскулярные и ускорение обратного процесса.

3. Комбинация стероидного анаболического средства ретаболила с панангином является более эффективной по влиянию на параметры белкового обмена, чем сочетание метилурацила с панангином.

4. Упомянутые выше изменения в белковом обмене под влиянием анаболических средств коррелируют с улучшением общеклинических показателей, некоторых параметров сократительной функции сердца и электролитного обмена у больных инфарктом миокарда.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научных конференциях молодых ученых Ижевского государственного медицинского института в 1978, 1980 годах, на научных конференци-

ях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и клинических ординаторов Ижевского государственного медицинского института по итогам научных исследований в 1978, 1979, 1981 годах и на совместных конференциях кафедры госпитальной терапии, ряда городских больниц и медсанчастей города в 1976, 1978, 1980, 1981 годах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах, содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, практические предложения и приложение. Указатель литературы включает: 356 отечественных и 141 иностранный источник. Текст иллюстрирован 96 таблицами, 12 графиками и 4 диаграммами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Контингент обследованных больных

Курсовое лечение было проведено всего у 188 больных инфарктом миокарда (148 мужчин и 40 женщин). Среди них трансмуральный инфаркт миокарда наблюдался у 85 человек, крупноочаговый нетрансмуральный — у 93 человек. У 10 больных был диагностирован мелкоочаговый ИМ. Большинство обследованных относилось к возрасту от 40 до 70 лет (79,8% больных).

По способу применявшегося лечения все больные составили 4 группы. Больные первой группы (42 человека) получали на фоне традиционного лечения комбинацию ретаболила с панангином. Ретаболил назначался по 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю. Панангин — по 10,0—20,0 мл внутривенно в сутки или по 6 таблеток в день.

Во второй группе (87 человек) больным был назначен метилурацил 1,5 г в сутки и панангин в указанной выше дозировке.

В третьей группе (25 человек) проводилась фармакотерапия «одним» ретаболилом без препаратов калия. Курсовое лечение во всех группах продолжалось 20—25 дней и назначалось обычно на 10—12 день поступления больных в стационар. До этого времени проводилась обычная интенсивная терапия и ряд исследований.

В четвертой, так называемой контрольной группе (34 человека), больные получали традиционную медикаментозную терапию без включения в лечебный комплекс анаболических средств и препаратов калия. Эта терапия заключалась в следующем: соблюдение соответствующего режима, рациональное питание, медикаментозные средства, лечебная физкультура, массаж. Однородность изучавшихся групп в прогностическом плане (по тяжести состояния) определена с помощью сходства прогностического индекса Норриса в основных и «контрольной» группах.

Методы исследования

Дважды (до и после лечения) у всех больных проводилось тщательное общеклиническое обследование: учитывались степень и длительность болевого синдрома, сердцебиение, одышка; данные физикального исследования (ритм сердечной деятельности, динамика пульса, артериального давления, признаки недостаточности кровообращения и др.).

Проводилось также общеклиническое исследование крови, фибриногена плазмы. Изменения в электролитном балансе изучались по содержанию электролитов (калия и натрия) в плазме и эритроцитах крови у 140 больных, экскреции их с суточной мочой у 102 больных.

Некоторые параметры сократительной функции миокарда оценивались методом поликардиографии с фазовым анализом сердечного цикла у 84 больных, а также по показателям периферической гемодинамики (скорости кровотока и венозному давлению) у 139 больных.

Особо оценивалось состояние белкового обмена: для этого у 151 больного использовался радионуклидный метод с альбумином-J-131 и дискриминантной системой расчета показателей синтеза, распада, коэффициентов распределения альбумина в организме и сосудистой проницаемости; а также — ряд биохимических методов (определение общего белка и белковых фракций сыворотки крови, количества свободного аминокислота крови, экскреции общего суточного азота с мочой).

Все исследования проводились дважды: до и после курсового лечения. Полученные результаты подвергались вариационно-статистической обработке.

Работа выполнялась на кафедре госпитальной терапии Ижевского медицинского института в 1978—1981 гг. в усло-

виях специализированного инфарктного отделения и клинической радиологической лаборатории.

Результаты исследования

Изучение белкового метаболизма с помощью радионуклидного метода с альбумином, меченым $J-131$, и дискриминантной системой математической обработки позволило выявить существенное нарушение белкового метаболизма при ОИМ, которое выражалось в значительном повышении процессов распада белка (до 115,7% в среднем) и резком снижении его синтеза, составившего 94,9% (при норме — 100%). Нормальный уровень скорости синтеза и распада отмечен всего у 6,6% больных ОИМ до лечения. У остальных 93,4% — исходное состояние белкового метаболизма требовало определенной коррекции.

Интересно отметить, что при повторном ИМ до лечения нормальное состояние белкового обмена не было отмечено ни у одного больного, при первичном — у 10 (8,5%). При трансмуральном ИМ таких больных было 2 (3,0%), при нетрансмуральном — 8 (9,8%). Очевидно, при повторных и трансмуральных инфарктах диссонанс между процессами синтеза и распада белка встречается наиболее часто. У больных ИМ старшей возрастной группы (более 50 лет) в исходном состоянии нормальный уровень процессов синтеза и распада был зафиксирован только в 4,9% случаев, тогда, как у лиц до 50 лет — в 10,4%. Выявлено также, что в тех случаях, когда скорости синтеза и распада у больных ИМ в исходном состоянии находились в пределах нормы, то в дальнейшем (в течение 1—1,5 мес.), без включения анаболических средств в комплексное лечение («контрольная» группа), у всех больных наблюдалось ухудшение показателей белкового метаболизма (снижение синтеза и ускорение катаболических процессов).

Использование анаболических средств оказало существенное влияние на характер обмена альбумина в организме. Весьма демонстративно происходило уменьшение скорости распада белка (см. табл. 1): под влиянием терапии ретаболилом в «чистом виде» с $10,28 \pm 0,72$ до $7,82 \pm 0,96\%$; ретаболилом в сочетании с панангином — с $11,02 \pm 0,74$ до $8,07 \pm 0,43\%$; а при использовании метилурацила с панангином — с $10,83 \pm 0,53$ до $8,41 \pm 0,43\%$ (нормальные значения этого показателя 7—9%).

Влияние различных вариантов терапии на динамику скорости распада (в %)

Варианты терапии	Период исследования	Число больных	Статистические показатели				
			M	s	m	t	P
Ретаболил+панангин	До лечения	42	11,02	4,81	0,71	3,43 < 0,001	
	После лечения	42	8,07	2,61	0,43		
Ретаболил	До лечения	25	10,28	3,6	0,72	2,07 < 0,05	
	После лечения	25	7,82	4,79	0,96		
Метилурацил+панангин	До лечения	50	10,83	3,75	0,53	3,78 < 0,001	
	После лечения	50	8,41	3,08	0,43		
«Контрольная» группа	До лечения	34	9,14	3,7	0,6	0,2 > 0,1	
	После лечения	34	9,34	4,6	0,8		

**Динамика показателей синтеза белка у больных ИМ
под влиянием различных методов лечения (в мг/кг)**

Варианты лечения	Период обследования	Число больных	Статистические показатели			
			M	s	m	t P
Ретаболил+ панангин	До лечения	42	158,18	60,85	9,4	2,34 < 0,02
	После лечения	42	186,45	48,65	7,6	
Ретаболил	До лечения	25	151,74	29,79	6,6	3,27 < 0,01
	После лечения	25	184,63	39,2	8,0	
Метилурацил +панангин	До лечения	50	160,1	22,51	3,22	2,82 < 0,01
	После лечения	50	173,34	23,87	3,41	
«Контрольная» группа	До лечения	34	157,41	66,98	11,5	0,16 > 0,1
	После лечения	34	154,53	83,89	14,39	

Доказательством того, что вышеописанные сдвиги в белковом метаболизме являются следствием воздействия анаболов, служит динамика скорости распада в «контрольной» группе, где отмечено дальнейшее ее увеличение.

Удалось также количественно документировать усиление анаболических процессов при ИМ под влиянием АС (см. табл. 2). Это проявлялось в достоверном увеличении показателя синтеза белка, наиболее демонстративном при использовании ретаболила и его комбинации с панангином. В «контрольной» группе без применения АС в комплексной терапии ИМ произошло дальнейшее снижение скорости протенносинтеза. В целом и синтез, и распад под влиянием АС достигли нормальных значений, тогда, как в «контрольной» группе даже после лечения скорость распада составила 103,8% нормы; а синтез — 93,1%.

В зависимости от эффективности АС, рассматривались четыре следующие градации (одновременно — баллы эффекта для балльного кодирования):

— полная нормализация обоих показателей (и синтеза, и распада) — +2 балла;

— улучшение (приближение к норме одного или обоих показателей) — +1 балл;

— без изменения (оба показателя: скорость синтеза и распада остались без изменения или отмечено приближение к нормальному уровню одного показателя при одновременном примерно равнозначном отклонении в противоположную сторону другого) — 0 баллов;

— ухудшение (дальнейшее отклонение от нормального уровня обоих показателей, или выраженное отклонение одного при незначительном приближении к норме другого, или другой показатель остался без изменения) — -1 балл (см. табл. 3).

Представленная таблица демонстрирует отчетливое различие в динамике скорости синтеза и распада альбумина под влиянием АС, по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение без анаболов и препаратов калия. Принимая во внимание, что в «контрольной» группе полной нормализации процессов синтеза и распада не произошло ни у одного больного, и, учитывая отмеченный выше факт, что максимальные нарушения в обмене протенов возникают не

Эффективность влияния АС, по сравнению с «контрольной» группой, на показатели белкового обмена (синтеза и распада)

Группы обследованных	Число больных	Полная нормализация показателей белкового обмена (синтеза и распада) (+2 балла)	Улучшение (+1 балл)	Без изменения (0 баллов)	Ухудшение (-1 балл)	Средний балл эффекта
С применением АС в комплексной терапии	117	25 чел. (21,4%)	69 чел. (59%)	16 чел. (13,7%)	7 чел. (5,9%)	+0,96
		80,4%		19,6%		
«Контрольная» группа	34	—	5 чел. (14,7%)	7 чел. (20,6%)	22 чел. (64,7%)	-0,5
			14,7%		85,3%	

обязательно в первые дни, а продолжают нарастать в дальнейшем, можно отметить целесообразность применения анаболов не только для коррекции наличных в начале ИМ изменений белкового метаболизма, но и для их предупреждения, т. е. во всех случаях ОИМ.

Интересно отметить, что исходный ускоренный распад под влиянием АС достигал нормы; нормальный до лечения уровень катаболизма практически не менялся; исходный замедленный — увеличивался, приближаясь к нормальному (гл. 4 диссертации). Аналогичные результаты получены и в отношении синтеза белка. Следовательно, действие АС наиболее выражено там, где процессы синтеза и распада страдают в большей мере, как например, при повторных ИМ и трансмуральных поражениях. В этих случаях для парирования нару-

шений белкового метаболизма наиболее эффективно было применение ретаболила и его комбинации с панангином.

Необходимо также заметить, что, по нашим данным, стероидный анаболизатор (ретаболил) оказался более активным в молодом возрасте (до 50 лет), по сравнению с нестероидным (метилурацилом). Так, например, под влиянием комбинации ретаболила с панангином скорость распада белка уменьшилась на 29,5%, а синтез возрос на 22,9%, а под воздействием метилурацила с панангином отмечено снижение распада на 20,5% и повышение синтеза на 7,3%. В старших возрастных группах (более 50 лет) эффективность того и другого препарата примерно одинакова.

Рассматривая действие АС в зависимости от пола, следует отметить тенденцию к несколько большей эффективности изучавшихся средств при ИМ у женщин, нежели у мужчин, особенно при использовании метилурацила. Отмеченный факт очень важен, т. к. назначение стероидных анаболизаторов женщинам доклимактерического возраста является относительным противопоказанием.

Кроме того, у больных ИМ в исходном состоянии отмечено снижение массы интраваскулярного альбумина (см. табл. 4) во всех изучавшихся группах (нормальный уровень — $1,87 \pm 0,03$), что отражает, по-видимому, замедление анаболизма, так как весь вновь синтезируемый альбумин поступает в сосудистое русло (В. А. Виноградов, А. И. Бараненков, 1974; R. A. Smallwood и соавт., 1968). Наряду с этим выявлено нарушение трансвазального транспорта белка: увеличен коэффициент перехода альбумина из интравазального пространства в экстравазальные (в среднем на 3,3% по отношению к нормальному уровню). Обратный же процесс заторможен (на 28%), что коррелировало с увеличением константы сосудистой проницаемости у больных ИМ в исходном состоянии (в среднем до 0,066, при нормальном значении — 0,030).

Можно предположить, что описанные выше изменения носят, в некотором роде, компенсаторный характер (по мнению Л. И. Флоря, 1976, происходит использование плазменных белков для синтеза тканевых в условиях белкового голодания). Кроме того, предполагается, что уменьшение внутрисосудистой фракции рефлекторно ведет к замедлению скорости распада белка (S. A. Berson, R. S. Yalow, 1954).

В ходе терапии АС и их комбинациями с панангином произошло достоверное увеличение массы интраваскулярного альбумина (см. табл. 4), уменьшение коэффициента перехода альбумина во внесосудистое русло и ускорение обратного процесса (эти показатели достигли нормальных значений), что коррелировало со снижением сосудистой проницаемости, в среднем, до 0,035. Одновременно под влиянием АС отмечен рост и массы общего обменного альбумина. Так, при использовании комбинации ретаболила с панангином количество обменного альбумина возросло с $8,77 \pm 0,68$ до $11,41 \pm 0,78$ г/кг ($P < 0,01$). Включение ретаболила (без препаратов калия) в комплексную терапию ИМ повлекло за собой увеличение массы обменного альбумина с $8,83 \pm 0,64$ до $10,59 \pm 0,78$ г/кг ($P < 0,1$); метилурацила с панангином — с $6,11 \pm 0,43$ до $7,68 \pm 0,43$ г/кг ($P < 0,01$).

Исходя из этого, можно предположить, что увеличение интраваскулярной фракции белка происходило за счет вновь синтезируемого протенина, а не только вследствие перехода его из экстраваскулярных пространств в сосудистое русло. Это еще раз подтверждает собственно белковоанаболический эффект АС.

В «контрольной» группе в процессе лечения отмечена тенденция к незначительному снижению массы интраваскулярного (см. табл. 4), а также общего обменного альбумина (с $7,67 \pm 0,89$ до $7,44 \pm 0,71$ г/кг; $P > 0,1$) при некотором уменьшении коэффициента перехода его из интраваскулярного пространства в экстраваскулярные и увеличении обратного процесса. Сосудистая проницаемость также достоверно не изменилась (константа сосудистой проницаемости до лечения составила $0,0688 \pm 0,0044$, после лечения — $0,0587 \pm 0,0051$; $P > 0,1$).

Следовательно, без включения АС в комплексную терапию ИМ не отмечено интенсификации анаболических процессов и трансвазальный транспорт также достоверно не изменился. По-видимому, некоторая тенденция к активизации перехода альбумина из экстраваскулярных пространств в интраваскулярное способствует сохранению внутрисосудистой массы белка в условиях сниженного его синтеза.

**Количество интраваскулярного альбумина у больных ИМ
до и после лечения (в г/кг)**

Варианты терапии	Период обследования	Число больных	Статистические показатели				
			M	s	m	t	P
Ретаболил+ панангин	До лечения	43	1,55	0,5	0,07	6,86 < 0,001	
	После лечения	42	2,03	0,3	0,04		
Ретаболил	До лечения	25	1,77	0,36	0,07	2,36 < 0,05	
	После лечения	25	1,99	0,24	0,05		
Метилурацил +панангин	До лечения	50	1,6	0,4	0,05	7,41 < 0,001	
	После лечения	50	2,0	0,31	0,04		
«Контрольная» группа	До лечения	34	1,73	0,33	0,056	1,16 > 0,1	
	После лечения	34	1,64	0,32	0,054		

Полученные демонстративные сдвиги показателей, отражающих состояние азотистого баланса (снижение повышенного остаточного азота сыворотки крови, свободного аммиачного азота крови и уменьшение экскреции общего суточного азота с мочой с одновременным увеличением фракции альбуминов в белковой формуле крови) могут служить дополнительным признаком уменьшения белкового катаболизма и стимуляции синтеза протейна в ходе лечения АС, поскольку эти показатели четко коррелировали с данными радионуклидного исследования (гл. 4 диссертации).

Изучение электролитного обмена позволило констатировать, что АС (как ретаболил в «чистом виде» и с панангином, так и метилурацил с панангином) способствовали восстановлению электролитного равновесия, увеличивая ретенцию калия внутри клетки и уменьшая количество интрацеллюлярного натрия, что подтверждалось снижением калиуреза и усилением экскреции натрия с мочой. Эффективность комбинации ретаболила с панангином в этом плане была наибольшей (отмечено увеличение калия в эритроцитах на 8,1 ммоль/л, снижение натрия — на 3,03 ммоль/л). Интересно, что даже применение одного ретаболила без панангина (донатора калия) приводило к аналогичным результатам, по менее выраженным по диапазону (повышение внутриэритроцитарного калия — на 6,57 ммоль/л, снижение натрия в эритроцитах — на 1,75 ммоль/л). Следовательно, панангин оказывает определенное влияние в плане ликвидации внутриклеточного дефицита калия, поэтому при выраженных электролитных нарушениях у больных ОИМ необходимо рекомендовать его применение вместе с АС.

Включение ретаболила, его комбинации с панангином и сочетания метилурацила с панангином в комплексную терапию ИМ оказывало позитивное влияние, устанавливавшееся путем сопоставления с данными в «контрольной» группе, на динамику жалоб и ряд клинических параметров. В ходе лечения наблюдались также более выраженные, чем в «контрольной» группе, сдвиги в плане нормализации некоторых показателей сократительной функции миокарда по данным поликардиографии и фазового анализа сердечного цикла, а также периферической гемодинамики (гл. 3 диссертации).

ВЫВОДЫ

1. Практически у всех больных инфарктом миокарда (ИМ) имеют место достоверные нарушения белкового метаболизма, нередко — весьма значительные. Так, по данным радионуклидного метода с альбумином-J-131 в остром периоде ИМ выявлено повышение скорости распада белка (в среднем до 115,7% нормы) и снижение его синтеза (в среднем до 94,9%). Наряду с этим, зафиксировано нарушение трансвазального транспорта белка: некоторое увеличение коэффициента перехода альбумина из интраваскулярного пространства в экстраваскулярные (в среднем на 3,3% от нормального уровня) и выраженное замедление обратного процесса (в среднем на 28%).

2. Включение комбинаций ретаболила и метилурацила с панангином в комплексную терапию инфаркта миокарда позволило зафиксировать четкое и достоверное замедление распада белка (в среднем на 21,6% от исходного) и увеличение синтеза (в среднем на 14,5%). Оба эти процесса достигли нормальных значений, в отличие от «контрольной» группы, где выявлено дальнейшее, в процессе лечения традиционными средствами, незначительное увеличение распада протеинов и снижение синтеза в те же сроки наблюдения. Все это доказывает и количественно документирует антикатаболический и собственно анаболический эффекты изучавшихся средств, при некотором преобладании первого действия. Кроме того, отмечено достоверное увеличение массы интраваскулярного альбумина, уменьшение коэффициента перехода альбумина во внесосудистое русло и ускорение обратного процесса, что отражает нормализацию трансвазального транспорта белка под влиянием изучавшихся средств и коррелирует со снижением константы сосудистой проницаемости.

3. Радионуклидный метод с альбумином-J-131 и дискриминантной системой математической обработки данных позволил объективно количественно оценить изменения белкового метаболизма при инфаркте миокарда в разные его сроки, рассчитать отдельно и с большой точностью параметры синтеза, распада и трансвазального транспорта белка, а также контролировать эти изменения в процессе терапии анаболическими средствами (АС) с панангином и очертить,

таким образом, круг использования этих средств при инфаркте миокарда.

4. Использование в комплексном лечении инфаркта миокарда АС (особенно ретаболила и его сочетания с панангином) сопровождалось достоверным улучшением, в отличие от так наз. контрольной группы больных, показателей белкового и азотистого обмена по ряду биохимических тестов. Так, зафиксировано увеличение общего белка сыворотки крови, альбуминовой фракции, альбумино-глобулинового коэффициента, снижение остаточного азота сыворотки крови, свободного аминного азота крови и уровня экскреции общего суточного азота с мочой.

Ввиду высокой степени корреляции данных радионуклидного исследования и указанных биохимических тестов, последние могут служить достаточно простыми и информативными методами динамического контроля и оценки эффективности лечения АС у больных инфарктом миокарда (особенно информативны следующие показатели: уровень свободного аминного азота крови, общего суточного азота мочи и концентрация альбуминов сыворотки крови).

5. Применение всех изучавшихся вариантов терапии способствовало достоверному увеличению внутриклеточной ретенции калия, по сравнению с данными в «контрольной» группе, уменьшению внутриэритроцитарного натрия с одновременным снижением суточного калиуреза и усилением натриуреза. Эти сдвиги в параметрах электролитного обмена под влиянием АС и их комбинаций с панангином коррелировали с антикатаболическим и белковосинтетическим действием проводившейся терапии и были наиболее выражены при использовании ретаболила в комбинации с панангином.

6. Терапия изучавшимися медикаментозными комбинациями больных ИМ позволила констатировать отчетливую положительную динамику ряда клинических данных, превосходящую таковую в «контрольной» группе: более быстрое уменьшение или исчезновение болевого синдрома, аритмического синдрома, признаков недостаточности кровообращения и др. — по данным физикального и ряда лабораторно-инструментальных методов. В частности, анализ фазовой структуры систолы, по данным полнкардиографии, выявил положительную динамику некоторых интегральных параметров: увели-

чение внутрисистолического показателя, скорости повышения внутрижелудочкового давления, скорости опорожнения желудочков, объемного выброса и мощности левого желудочка, что отражает улучшение сократительной способности миокарда под влиянием АС.

7. Анаболические средства и их сочетания с панангином на фоне традиционного лечения могут быть показаны при всех вариантах нарушений белкового метаболизма при остром инфаркте миокарда (отмеченных по нашим данным у 93,4% больных). Также целесообразным может считаться их использование и при исходном нормальном уровне синтеза и распада белка (что отмечено у 6,6% больных при остром ИМ) в качестве стабилизаторов или протекторов белкового метаболизма, так как максимальные изменения в обмене протеинов наблюдаются не обязательно в первые дни ИМ, но и при отсутствии в комплексной терапии анаболических препаратов продолжают нарастать в дальнейшем (до 1—1,5 месяцев наблюдения).

8. Наиболее эффективными из числа изучавшихся систем лечения в плане нормализации обмена протеинов оказались ретаболил и его комбинация с панангином. Эти варианты медикации при включении в комплекс лечебных средств могут быть особенно показаны при повторных и трансмуральных инфарктах миокарда, где, по полученным результатам, нарушения белкового метаболизма в исходном состоянии наиболее выражены.

9. Панангин, как донатор калия, усиливает калийфиксирующий эффект ретаболила, но не является потенцирующим действие ретаболила агентом в плане нормализации белкового метаболизма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Включение анаболических средств (ретаболила, метилурацила) и их сочетаний с панангином в комплексную терапию целесообразно (при отсутствии специальных противопоказаний к их применению) во всех случаях острого инфаркта миокарда в качестве корректоров, имеющихся в первые дни нарушений белкового метаболизма, либо протекторов, возникающих впоследствии изменений. Использование ретаболила особенно показано при глубоких нарушениях белкового обмена, имеющих место при повторных и трансмуральных ин-

фарктах миокарда. При ИМ у женщин, особенно доклимактерического возраста, и при наличии известных противопоказаний для применения стероидных анаболизаторов надо отдавать предпочтение метилурацилу. Использование панангина в комбинации с ретаболилом и метилурацилом при ОИМ способствует более быстрой и полной коррекции нарушений электролитного обмена (внутриклеточного дефицита калия).

2. В комплексе средств контроля за проводимой терапией анаболическими средствами и их сочетаниями с панангином при ОИМ в условиях лечебных учреждений обосновано включение ряда доступных биохимических исследований, достаточно информативно (по данным корреляции с радионуклидным методом) отражающих изменения белкового обмена: определение в динамике уровней свободного аминного азота крови, экскреции суточного азота с мочой и содержания альбумина сыворотки.

По материалам диссертации опубликованы следующие работы:

1. Радионуклидный контроль с альбумином-J—131 белкового обмена при инфаркте миокарда и язвенной болезни в процессе лечения анаболическими средствами. — В кн.: Радиондикационные методы исследования в клинике внутренних болезней. Труды Горьковского медицинского института, вып. 60. Горький, 1975, с. 137—143 (соавт. О. М. Забельян, Л. А. Лещинский, И. А. Шинкарева).
2. Роль ряда корректоров метаболизма (стероидных, нестероидных анаболизаторов и др.) в терапии инфаркта миокарда и профилактике постинфарктных аневризм. — В кн.: Тезисы докладов II Всероссийского съезда кардиологов. Саратов, 1977, с. 237—240 (соавт. Л. А. Лещинский, И. А. Шинкарева).
3. Белковый обмен при инфаркте миокарда и влияние на него анаболических средств по данным радиондикации с J—131—альбумином. — В кн.: Ишемическая болезнь сердца (вопросы специализированной помощи, неотложной терапии и реанимации, восстановительной фармакотерапии, реабилитации). Труды Горьковского мед. института. Горький, 1978, с. 65—69 (соавт. Л. А. Лещинский, И. А. Шинкарева, С. А. Калинина).
4. Корректирующее влияние стероидных и нестероидных анаболизаторов на белковый обмен больных острым инфарктом миокарда по данным клиренса альбумина J—131. — В кн.: Вторичная профилактика при хронических внутренних заболеваниях. Труды Горьковского мед. института. Горький, 1978, с. 116—120 (соавт. И. А. Шинкарева).
5. Коррекция белкового и электролитного метаболизма у больных инфарктом миокарда с помощью комбинаций ретаболила и метилурацила с панангином. — Медицинский реферативный журнал, разд. XV. Кардиология, ревматология, 1981, № 12, с. 35. № 1720 (Рукопись депонирована во ВНИИМИ МЗ СССР № 4486—81). (Соавт. И. А. Шинкарева).
6. Коррекция показателей белкового и электролитного обмена у больных инфарктом миокарда под влиянием ретаболила, метилурацила и панангина. — В кн.: Клиника и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тезисы конференции терапевтов. Челябинск, 1981, с. 31—32.
7. Радиокордиография в оценке центральной гемодинамики. — В кн.: Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии. Тезисы докладов VI Поволжской конференции терапевтов. Казань, 1981, с. 97—98 (соавт. Л. А. Лещинский, А. А. Василькова, А. С. Димов, О. М. Забельян, А. А. Барбакова).
8. Сочетанное лечение больных инфарктом миокарда комбинациями ретаболила с панангином и метилурацила с панангином. — Казанский медицинский журнал, 1981, т. 57, № 3, с. 21—23 (соавт. И. А. Шинкарева).

Подписано к печати 04.08.82, Учетно-издательских листов 1,0.

НП00451. Тираж 100 экз. Заказ 1321—82.

Типография завода «Нефтемаш».