

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛИФЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ

И.Б.ПЕРЕПЕЧ, И.Е.МИХАЙЛОВА, А.Э.КУТУЗОВА, А.О.НЕДОШИВИН, И.В.НЕСТЕРОВА,
И.И.КАЗЕННОВА, С.А.УРАЗГИЛЬДЕЕВА

USE OF OLIFEN IN COMBINED THERAPY OF ANGINA PECTORIS

I.B.PEREPECH, I.E.MIKHAILOVA, A.E.KUTUZOVA, A.O.NEDOSHYVIN, I.V.NESTEROVA, N.I.KAZENNOVA,
S.A.URAZGILDEEVA

ИИИ кардиологии Минздравмедпрома России, Санкт-Петербург

В последнее десятилетие сохраняется интерес исследователей и клиницистов к возможности применения антигипоксантов в кардиологической практике. Этим термином обозначают лекарственные препараты, улучшающие переносимость гипоксии за счет увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительного фосфорилирования к соединениям, обладающим указанными эффектами, относится отечественный препарат олифен.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что фармакологические эффекты олифена обусловлены его воздействием на дыхательную цепь митохондрий, функциональная активизация которой ведет к повышению скорости потребления кислорода клеткой, за счет чего при геморрагическом и ожоговом шоке улучшается метаболизм, нормализуется кислотно-щелочное состояние, возрастает минутный объем кровообращения и увеличивается выживаемость [1, 2]. Клинические исследования показали, что под воздействием олифена улучшалась переносимость гипоксии и ускорялось выздоровление больных с воспалительными заболеваниями легких [3, 4]. Включение олифена в комплексную терапию больных лейкозами способствовало увеличению числа ремиссий, повышению частоты возникновения пневмоний и других инфекционных осложнений [5, 6].

Способность олифена повышать резистентность тканей к гипоксии является основанием для его применения в терапии ИБС. Цель работы заключалась в изучении терапевтической эффективности олифена при стенокардии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 49 мужчин, находившихся на стационарном лечении по поводу ИБС. У 28 больных диагностирована стабильная стенокардия II — IV функционального класса, у 21 — нестабильная стенокардия (прогрессирующая стенокардия напряжения и покоя). Средний возраст больных со стабильной и нестабильной стенокардией со-

ставил соответственно $52,5 \pm 1,5$ и $55,2 \pm 1,5$ года ($p > 0,05$). В исследование включали только тех больных, у которых традиционная терапия, применявшаяся минимум в течение 7 дней, не приводила к улучшению состояния.

Инфузии олифена производились 6 дней. Препарат вводился внутривенно в дозе 2 мл 7% раствора на 200 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 40 капель в минуту 1 раз в день. Введение олифена осуществлялось на фоне стандартной терапии, включавшей нитраты пролонгированного действия, антагонисты кальция и блокаторы β -адренергических рецепторов. Во время курса инфузий олифена лекарственная схема не изменялась.

Центральную гемодинамику исследовали методами эхокардиографии и интегральной реографии тела по М.И.Тищенко. Эхокардиографию выполняли на аппарате SSD-119 (фирма "Aloka", Япония). По ЭхоКГ рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы, фракцию изгнания и фракцию систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, по интегральным реограммам тела — ударный и сердечный индексы.

Потребление организмом кислорода определяли с помощью газоанализатора "Spirolit-2" (Германия). Содержание гемоглобина в крови исследовали гемоглобинцианидным методом на приборе КФК-2. Напряжение кислорода в крови и насыщение гемоглобина кислородом определяли с помощью микроанализатора газов крови BMS-3 (фирма "Radiometer", Дания). Исследовали артериализированную капиллярную кровь, для получения которой палец большого перед взятием пробы в течение 3 мин прогревали в воде температуры 50°C .

Для расчета показателей кислородного обеспечения организма использовали следующие формулы:

$$\text{CaO}_2 = 1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 / 100 + \text{pO}_2 \times 0,0031,$$

где CaO_2 — содержание кислорода в крови (в мл на 100 мл); 1,34 — константа Хюфнера; Hb —

содержание гемоглобина в крови (в г на 100 мл); SaO_2 — насыщение гемоглобина кислородом (%); pO_2 — напряжение кислорода в крови (в мм рт.ст.); 0,0031 — коэффициент растворимости Бунзена.

$$ИТК = СИ \times CaO_2 \times 10,$$

где ИТК — индекс транспорта кислорода (в мл/мин·м²).

$$ИПК = PO_2 / S,$$

где ИПК — индекс потребления кислорода (в мл/мин·м²); PO_2 — потребление организмом кислорода (в мл/мин); S — площадь поверхности тела обследуемого, определенная по номограмме Тодорова (в м²).

$$КТЭК = ИПК / ИТК \times 100,$$

где КТЭК — коэффициент тканевой экстракции кислорода (в %).

Перечисленные выше исследования с расчетом указанных параметров выполняли непосредственно перед началом и сразу после окончания курса инфузий олифена.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью кардиомониторной системы "Medilog" (фирма "Oxford", Великобритания). Оценивали частоту различных видов нарушений ритма сердца, количество, выраженность и длительность эпизодов смещения сегмента *ST* относительно изоэлектрической линии. Мониторирование ЭКГ проводили дважды: в течение суток, предшествовавших началу курса инфузий олифена, и в течение суток после его окончания.

В дополнение к указанным методам до начала и после окончания курса инфузий олифена исследовали деформируемость эритроцитов по методике О.М.Моисеевой и соавт. [7], АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в цельной крови импедансометрическим методом [8] с помощью агрегометра АИ-300 и свертываемость крови по Мас Магго.

Клинический эффект олифена оценивали по изменению количества ангинозных приступов, дополнительно принимаемых таблеток нитроглицерина и толерантности к физической нагрузке.

Материал обработан методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После курса инфузий олифена клинические признаки улучшения состояния в виде уменьшения числа ангинозных приступов и количества принимаемых за сутки таблеток нитроглицерина наблюдались у 36 из 49 больных со стенокардией, т.е. в 73,5% случаев (подгруппа А). У 11 (22,4%) больных уменьшения числа ангинозных приступов или количества принимаемых за сутки таблеток нитроглицерина не отмечено (подгруппа Б).

У 1 больного на фоне лечения олифеном стенокардия прогрессировала и у 1 больного с нестабильной стенокардией на 3-и сутки лечения развился инфаркт миокарда. В группе больных со стабильной стенокардией улучшение состояния наблюдалось у 82%, среди лиц с нестабильной стенокардией — у 67%. В целом по группе после курса инфузий олифена отмечено достоверное уменьшение числа ангинозных приступов с $5,4 \pm 0,6$ до $2,6 \pm 0,4$ за сутки ($p < 0,001$) и количества принимаемых таблеток нитроглицерина с $6,9 \pm 1,2$ до $3,3 \pm 0,9$ ($p < 0,02$). У больных подгруппы А число ангинозных приступов сократилось с $5,5 \pm 0,7$ до $2,0 \pm 0,5$ за сутки ($p < 0,001$), число принимаемых таблеток нитроглицерина — с $6,0 \pm 0,9$ до $2,0 \pm 0,5$ за сутки ($p < 0,001$). У больных подгруппы Б, в связи с тем что в нее были включены пациенты без положительных изменений одного из оцениваемых параметров (даже при позитивном изменении другого), в среднем также отмечалось уменьшение этих показателей, но оно не было статистически значимым.

Показатели центральной, внутрисердечной гемодинамики и сократимости миокарда на фоне лечения олифеном существенно не изменялись, в том числе в подгруппах А и Б. При сравнительном анализе изменений параметров, характеризующих насосную функцию сердца, у больных со стабильной и нестабильной стенокардией также не выявлено значимых различий. Показатели кислородного обеспечения организма на фоне лечения олифеном достоверно не изменились, однако индекс потребления кислорода и коэффициент тканевой его экстракции имели тенденцию к уменьшению, которая отмечалась как в целом в группе, так и в подгруппах А и Б, а также у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Являясь антигипоксантом, олифен в основном действует на ткани, испытывающие кислородную недостаточность. Влияние этого препарата на показатели потребления и экстракции кислорода, очевидно, определяется объемом тканей, находящихся в состоянии гипоксии. Судя по величинам сердечного индекса и индекса транспорта кислорода, циркуляторная гипоксия была наиболее выраженной у больных без клинического улучшения состояния. По-видимому, в связи с этим уменьшение индекса потребления кислорода и коэффициента тканевой его экстракции под влиянием олифена в данной подгруппе больных оказалось наибольшим.

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ показал, что лечение олифеном приводило к достоверному уменьшению количества эпизодов снижения сегмента *ST* за сутки с $4,0 \pm 0,4$ до $2,5 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Хотя средняя длительность и средняя глубина эпизодов снижения сегмента

ST оставались неизменными, уменьшение частоты ишемических реакций объективно подтверждает тот факт, что в процессе лечения был достигнут антиангинальный эффект. ЧСС вне ишемических эпизодов (в среднем за сутки) до и после лечения олифеном составляла соответственно $71,4 \pm 14,8$ и $70,1 \pm 14,5$ в минуту ($p > 0,05$). При максимальном смещении сегмента ST частота ритма сердца до и после лечения олифеном равнялась $94,9 \pm 13,8$ и $95,5 \pm 16,5$ в минуту соответственно ($p > 0,05$). Основные виды нарушений ритма сердца до и после лечения олифеном регистрировались с одинаковой частотой. При раздельном анализе частоты аритмий у больных со стабильной и нестабильной стенокардией данных в пользу антиаритмического действия олифена также не было получено.

Физиологические свойства эритроцитов и тромбоцитов в процессе лечения больных со стенокардией олифеном существенно не изменились. Деформируемость эритроцитов у половины больных увеличилась, у половины уменьшилась. Средняя величина этого показателя осталась неизменной. Агрегация тромбоцитов увеличилась у 24%, не изменилась у 21% и уменьшилась у 55% больных. Фоновая терапия больных с разнонаправленными изменениями деформируемости эритроцитов и агрегации тромбоцитов исходно не различалась и не изменялась в ходе лечения. Эти данные позволяют предполагать, что олифен обладает легким антиагрегационным эффектом, однако подтверждение данного предположения может быть получено лишь путем проведения специального исследования, при котором из комплекса препаратов, применяемых для лечения больных, должны быть исключены антагонисты кальция, тормозящие агрегацию тромбоцитов. Если антиагрегационный эффект олифена проблематичен, то о его влиянии на свертываемость крови можно говорить с боль-

шей уверенностью, так как за период введения олифена время свертывания крови достоверно увеличилось с 652 ± 30 до 770 ± 51 с ($p < 0,05$).

Побочные эффекты терапии олифеном выражались в остром флебите (6% больных) и слабо выраженной аллергической реакции в виде покраснения ладоней и кожного зуда (4% больных).

Таким образом, суммируя результаты проведенного исследования, можно констатировать, что олифен оказывает определенное антиангинальное действие. Полученные данные позволяют предполагать, что лечебный эффект олифена при стенокардии обусловлен как повышением толерантности кардиомиоцитов к гипоксии за счет воздействия препарата на тканевое дыхание, так и снижением потребности миокарда в кислороде, косвенным подтверждением которого является уменьшение общего потребления кислорода организмом. Важную роль в развитии антиангинального эффекта олифена, по-видимому, играет изменение реологических свойств крови.

Результаты исследования позволяют рекомендовать включение олифена в комплексную терапию больных ИБС. С учетом невысокой частоты побочных эффектов препарата его суточная и курсовая дозы в случае недостаточной эффективности могут быть увеличены.

ВЫВОДЫ

1. Олифен оказывает антиангинальное действие, наиболее выраженное при стабильной стенокардии.

2. Лечение олифеном сопровождается уменьшением потребления кислорода организмом и снижением свертываемости крови, не влияет на сократимость сердечной мышцы, состояние центральной гемодинамики, частоту возникновения и характер аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрова Т.А., Гонан Т.Ф. Изменения кислородного режима и гистогематических барьеров под влиянием антигипоксантов. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно 1991;41.
2. Кочетыгов Н.И., Макеев А.Б., Зубков В.Ю. Применение антигипоксанта олифена при инфузионной терапии шока. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно 1991;65.
3. Girfanova T.F., Kamyshenzrv M.V., Medvedev Yu.V. A new criterion of analysis of drug efficacy in influenza chemotherapy. International Congress on the management of infection. Amsterdam 1992;174.
4. Girfanova T.F., Medvedev Yu.V., Ignatiev V.A. Electrokinetic potential as an evaluation criterion of pulmonary patients treatment effectivity. Cont Eur colloid and interface Soc. Graz 1992;62.
5. Filyov L.V., Enokhin S.F., Voltchek I.V., Medvedev Yu.V. The influence of olifen and human leucocyte interferon on colony-forming capacity of fibroblast and granulomonocytic cell-precursors. Moscow, Leningrad 1990;11.
6. Filyov L.V., Enokhin S.F., Voltchek I.V., Medvedev Yu.V. The influence of olifen on the lymphocyte mutagenesis. Moscow, Leningrad 1990;85.
7. Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Метод определения деформируемости эритроцитов. Лаб дело 1990;10:55 — 57.
8. Cardinal D.C., Flover R.J. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. J Pharmacol Meth 1980;3:2:135 — 156.

Поступила 20.05.94