

УДК 616.24—005.3:615.23

А. Т. СИМОНЯН, А. А. МЕЛИК-АДАМЯН, А. А. ТОПЧЯН, С. Д. ПАРСЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ГИПЕРТОНИИ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Изучено действие атропина, папаверина, рауседила и ципенама на легочную гипер-
 тонию у больных хроническим легочным сердцем.

Наблюдения показали, что изучаемые препараты обладают гипотензивным дей-
 ствием. Наиболее выражено гипотензивное действие ципенама, затем папаверина, за-
 тем атропина. Эти препараты могут быть рекомендованы для лечения гипертензии ма-
 лого круга кровообращения у больных хроническим легочным сердцем. Предпочтение
 должно быть отдано ципенаму и атропину, обладающим выраженным бронхолити-
 ческим действием, которого лишен папаверин.

Рауседил не показан больным легочным сердцем, так как гипотензивный эффект
 его незначителен, вместе с тем рауседил приводит к ухудшению бронхиальной прохо-
 димости.

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе легочного
 сердца чрезвычайно важную роль играет повышение давления в систе-
 ме легочной артерии, ведущее в последующем к развитию правожелу-
 дочковой недостаточности.

Учитывая функциональный генез легочной гипертензии, мы решили
 испытать у больных легочным сердцем некоторые препараты (атропин,
 папаверин, рауседил и ципенам).

В литературе имеются диаметрально противоположные взгляды
 по вопросу о влиянии на легочную гипертонию атропина [4].

Данный вопрос вместе с тем имеет очень важное практическое зна-
 чение, ибо атропин весьма широко применяется у больных хронически-
 ми неспецифическими заболеваниями легких и легочным сердцем в ка-
 честве мощного бронходилататора. Следовательно, чрезвычайно важно
 выяснить влияние атропина на сосуды легких.

Что касается ганглиоблокаторов, то большинство авторов призна-
 ет их гипотензивный эффект и рекомендует для клинического приме-
 нения.

Особняком стоит мнение М. Е. Слуцкого [2], который, признавая
 сосудорасширяющий эффект ганглиоблокаторов, вместе с тем нередко
 отмечает ухудшение клинической картины болезни и у больных с легоч-
 ным сердцем при применении этих препаратов. По мнению М. Е. Слуц-
 кого, метеоризм, являющийся неизбежным спутником ваголитического
 эффекта ганглиоблокаторов, еще больше ухудшает вентиляцию легких
 и ведет к усилению гипоксемии и гиперкапнии; отсюда—сужение сосу-
 дов системы легочной артерии и повышение давления в ней, причем

это сужение перекрывает прямой сосудорасширяющий эффект ганглиоблокаторов, в результате чего усиливается легочная гипертензия и нарастают симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности.

Заинтересовавшись вопросом о влиянии ганглиоблокаторов на легочную гипертензию при легочном сердце, мы решили испытать новый отечественный ганглиоблокатор—ципенам.

Считается, что резерпин снижает повышенное давление в малом кругу кровообращения. Вместе с тем, есть данные, что наряду со снижением давления в легочной артерии резерпин вызывает спазм бронхов и ухудшает бронхиальную проходимость [1].

Исходя из этих наблюдений, нам представилось целесообразным изучить влияние препаратов раувольфии (рауседил) на легочную гипертензию, а также на бронхиальную проходимость у больных с легочным сердцем.

Итак, из вышесказанного становится очевидным, что данные о влиянии тех или иных препаратов на легочную гипертензию и бронхиальную проходимость при легочном сердце довольно разноречивы. Особенно это касается атропина, ганглиоблокаторов, резерпина.

Что касается папаверина, то из литературных данных [1] хорошо известен его положительный эффект на легочную гипертензию у больных с легочным сердцем.

Для оценки и динамики легочной гипертензии нами выбран простой, но достаточно информативный косвенный показатель—увеличение зубцов $P_{2,3}$, aVF .

Учитывая диагностическое значение зубца P и его изменчивость при легочной гипертензии, мы решили, используя динамику зубца P , в качестве критерия легочной гипертензии изучить влияние вышеперечисленных лекарств на легочную гипертензию в процессе острых фармакологических проб. Так как увеличение зубцов $P_{2,3}$, aVF встречается не у всех больных с легочным сердцем, было специально подобрано 100 больных, у которых был обнаружен указанный признак. Влияние испытуемых лекарств на легочную гипертензию изучалось серийными динамическими ЭКГ наблюдениями. ЭКГ снималась до введения препарата и через 30, 60, 90, 120 мин. после его введения, ЭКГ при серийном исследовании снималась только в тех отведениях, где имелись увеличенные зубцы P —второе и третье стандартное отведения и отведение aVF (при обследовании больных до проведения фармакологической пробы ЭКГ снималась во всех 12 принятых отведениях).

При изучении зубца P применялся планиметрический метод—измерение площади зубцов. Количественный планиметрический способ анализа зубцов ЭКГ является методом, с помощью которого можно выявить тонкие сдвиги в ЭКГ, что особенно важно при динамических наблюдениях. Планиметрия позволяет переводить на язык цифр качественные сдвиги ЭКГ и подвергать их математическому анализу, что открывает новые перспективы в дальнейшем изучении патологии сердца [3].

Гипотензивный эффект оценивался по уменьшению площади зубцов $P_{2,3}$, aVF.

При проведении фармакологических проб с ципенамом (1% — 2,0 в/м) получены следующие результаты: у 79 больных отмечен положительный эффект (гипотензивное действие, проявляющееся в уменьшении площади зубца Р), отрицательный эффект отмечен у 8, изменений не отмечалось у 2 больных. В 11 случаях отмечен 2-фазный эффект ципенама.

В среднем площадь зубца Р $\left(\frac{P_2 + P_3 + PaVF}{3} \right)$ до инъекции была $3,56 \pm 0,08$ мм², через 30 мин $-3,09 \pm 0,09$ мм², через 60 мин $-2,76 \pm 0,09$ мм², через 90 мин $-2,66 \pm 0,08$ мм² и через 120 мин $-2,86 \pm 0,1$ мм² (изменения площади зубца статистически достоверны).

Таким образом, можно констатировать определенный гипотензивный эффект ципенама при легочной гипертонии, вызванной хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

При клиническом испытании ципенама нас интересовало—влияет ли препарат на гипоксию сердечной мышцы, в частности правого желудочка, у больных с легочным сердцем. Мы обратились к методике фармакологических проб и в качестве критерия для наличия и динамики гипоксии правого желудочка выбирали смещение интервала $ST_{2,3}$, aVF, $V_{1,2}$ ниже изоэлектрической линии и отрицательные или двухфазные Т в тех же отведениях.

Было специально отобрано 50 больных, имеющих указанные ЭКГ-признаки. Фармакологические пробы проводились по обычной методике.

Ципенам вызывал положительные сдвиги со стороны ЭКГ—сниженный интервал ST приближался к изоэлектрической линии, отрицательные двухфазные зубцы Т оглаживались, а иногда и становились положительными. Изменения ЭКГ наступали через 30 мин после инъекции ципенама и достигали максимума через 1,5 часа после введения препарата. Положительная динамика ЭКГ отмечена у 47 больных.

Обнаруженное положительное влияние ципенама на гипоксию миокарда мы склонны считать результатом суммации двоякого действия препарата: с одной стороны, ципенам, уменьшая спазм бронхов, улучшает нарушенную бронхиальную проходимость, что, в свою очередь, улучшает вентиляцию и газообмен в легких и уменьшает артериальную гипоксемию; в результате всех этих изменений уменьшается гипоксия миокарда и улучшается работа сердца; с другой стороны, снимая повышенное давление в легочной артерии, уменьшает нагрузку на правый желудочек, что также ведет к уменьшению гипоксии миокарда правого желудочка.

Таким образом, наши наблюдения показали, что ципенам обладает разносторонним положительным действием у больных легочным сердцем—препарат обладает бронхолитическим действием, снижает повышенное давление в легочной артерии, а также уменьшает гипоксию миокарда, особенно правого желудочка.

При проведении фармакологических проб с папаверином (2%—2,0 п/к) выяснилось следующее: у 71 больного получен положительный гипотензивный эффект, в 13 случаях получен отрицательный эффект, у 13 больных отмечена двухфазная реакция, у 3 больных изменений не отмечено.

В среднем площадь зубца Р до инъекции папаверина была равна $3,43 \pm 0,16$ мм², через 30 мин $-2,94 \pm 0,17$ мм², через 60 мин $-2,92 \pm 0,17$ мм², через 90 мин $-2,70 \pm 0,18$ мм², через 120 мин $-2,73 \pm 0,16$ мм² (изменения площади зубца статистически достоверны).

Следовательно, можно отметить, что папаверин обладает умеренным, но достоверным гипотензивным влиянием в отношении легочной гипертензии. Существенного влияния на функцию внешнего дыхания папаверин не оказывал.

Особый интерес представляют фармакологические пробы с атропином (0,1%—1,0 п/к, 80 больных), влияние которого на легочную гипертензию некоторыми авторами отрицается. В литературе есть даже мнение о том, что атропин повышает давление в легочной артерии.

При проведении фармакологических проб получены следующие данные: у 45 больных отмечен положительный гипотензивный эффект, у 12—отрицательный, у 23 больных получен двухфазный эффект.

В среднем площадь зубца Р до инъекции атропина была равна $3,78 \pm 0,12$ мм², через 30 мин $-3,47 \pm 0,12$ мм², через 60 мин $-3,21 \pm 0,13$ мм², через 90 мин $-3,20 \pm 0,11$ мм² и через 120 мин $-3,14 \pm 0,15$ мм² (данные статистически достоверны).

Таким образом, оказалось, что атропин обладает хотя и умеренным, но достоверным гипотензивным действием при легочной гипертензии, вызванной хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Это обстоятельство вместе с мощным бронхолитическим эффектом атропина делает этот препарат особенно ценным для больных легочным сердцем.

При проведении фармакологических проб с рауседелом (0,25%—1,0 в/м) получены следующие данные (обследовано 80 больных): у 34 больных получен положительный эффект, у 12—отрицательный, у 32—двухфазный эффект, у 2 больных изменений не обнаружено.

В среднем площадь зубца Р до инъекции рауседела равнялась $3,33 \pm 0,18$ мм², через 30 мин $-2,99 \pm 0,18$ мм², через 60 мин $-3,11 \pm 0,18$ мм², через 90 мин $-3,00 \pm 0,20$ мм² и через 120 мин $-3,84 \pm 0,21$ мм². Все данные статистически недостоверны ($P > 0,05$), за исключением увеличения средней площади зубца Р между 90- и 120-й минутами ($P < 0,02$).

Как следует из приведенных данных, рауседел вызывает очень незначительное недостоверное снижение давления в легочной артерии, сменяющееся к 120-й минуте после инъекции достоверным повышением давления в легочной артерии, причем площадь зубца Р к 120-й минуте оказывается большей, чем до инъекции рауседела. Вместе с тем оказалось, что рауседел имеет отрицательное влияние на функцию внеш-

него дыхания—отмечено некоторое уменьшение форсированной жизненной емкости легких в процессе фармакологической пробы, а также уменьшение индекса Тиффно и мощности выдоха. У двух больных из-за наступившего в процессе фармакологической пробы с раусеდიлом приступа удушья пришлось прервать пробу и ввести бронхолитический препарат (атропин, ципенам); для наглядности приводим таблицу.

Таблица

Динамика показателей средних величин площади зубца Р при проведении фармакологических проб с разными препаратами в мм² ($M \pm m$, Р)

Препарат	До инъекции	После инъекции (в мин)			
		30	60	90	120
Ципенам	$3,56 \pm 0,08$	$3,09 \pm 0,09$ <0,001	$2,76 \pm 0,09$ <0,001	$2,66 \pm 0,08$ <0,001	$2,86 \pm 0,1$ <0,001
Папаверин	$3,43 \pm 0,16$	$2,94 \pm 0,17$ <0,02	$2,92 \pm 0,17$ <0,02	$2,70 \pm 0,18$ <0,002	$2,73 \pm 0,16$ <0,002
Атропин	$3,78 \pm 0,12$	$3,47 \pm 0,12$ <0,05	$3,21 \pm 0,13$ <0,001	$3,20 \pm 0,1$ <0,001	$3,14 \pm 0,15$ <0,001
Рауседил	$3,33 \pm 0,18$	$2,99 \pm 0,18$ >0,05	$3,11 \pm 0,18$ >0,005	$3,00 \pm 0,20$ >0,005	$3,84 \pm 0,21$ <0,02

Для определения сравнительной эффективности гипотензивного действия испытываемых препаратов был произведен подсчет уменьшения площади зубца Р в момент максимального действия препарата по отношению к исходной площади зубца Р (в процентах). При этом оказалось, что ципенам уменьшает исходную площадь зубца Р на 25,2%, папаверин—на 21,2%, атропин—на 16,9%. Что касается рауседила, то к 90-й минуте фармакологической пробы площадь зубца Р уменьшается на 9,9%, а к 120-й минуте снова увеличивается и становится на 15,3% больше исходной площади зубца Р.

Итак, наши наблюдения позволили распределить изучаемые препараты по силе выраженности гипотензивного эффекта в следующем порядке: наиболее выражено гипотензивное действие ципенама, затем папаверина, затем атропина. Однако предпочтение должно быть отдано ципенаму и атропину, обладающим хорошим бронхолитическим действием, которого лишен папаверин. Что касается рауседила, то этот препарат не должен быть рекомендован для лечения больных легочным сердцем.

При проведении фармакологических проб с гипотензивными препаратами оказалось, что различные препараты дают неодинаковый эффект у разных больных. У одних больных наилучший эффект был получен от атропина, у других—от ципенама, у третьих—от папаверина.

Таким образом, становится очевидным, что методика сравнительных последовательных фармакологических проб дает возможность: во-первых, выяснить эффективность того или иного препарата, во-вторых, эта методика позволяет выявить наиболее эффективный препарат, а

в-третьих, эта методика дает врачу возможность выявить препарат, наиболее эффективный для каждого конкретного больного.

Выводы

1. При сравнительном изучении гипотензивного действия атропина, папаверина, рауседила и ципенама оказалось, что атропин, папаверин и ципенам достоверно снижают повышенное давление в легочной артерии у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и легочным сердцем.

2. Наиболее выражено гипотензивное действие ципенама, затем папаверина, затем атропина. Эти препараты могут быть рекомендованы для лечения гипертонии малого круга кровообращения у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и легочным сердцем. Предпочтение должно быть отдано ципенаму и атропину, обладающим выраженным бронхолитическим действием, которого лишен папаверин.

3. Рауседил не показан больным легочным сердцем, так как гипотензивный эффект его незначителен, вместе с тем рауседил приводит к ухудшению бронхиальной проходимости.

4. С помощью сравнительных последовательных фармакологических проб необходимо в каждом конкретном случае выявить из испытуемых нами препаратов наиболее эффективное гипотензивное средство для данного больного. Это создает основу для организации рационального, индивидуализированного и дифференцированного лечения, которое является одной из самых важных задач клинической медицины.

Кафедра госпитальной терапии Ереванского
медицинского института

Поступила 23/IV 1974 г.

Ա. Տ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՄԵԼԻՔ-ԱԴԱՄՅԱՆ, Ա. Ա. ԹՈՓՉՅԱՆ, Ս. Դ. ՓԱՐՍՅԱՆ

ՈՐՈՇ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՀԻՊՏՆՆԵՂԻՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ
ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆՆԸ ՓՈՔՐ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԱՅԻ ՎՐԱ
ԹՈՔԱՅԻՆ ՍՐՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է ատրոպինի, պապավերինի, ռաուսեդիլի և ցիպենամի իզոդոցոթյունը թորալին հիպերտենզիայի վրա խրոնիկական թորալին սրտով 100 հիվանդների մոտ:

Թորալին հիպերտենզիայի առկայության և դինամիկայի ցուցանիշ է հանդիսացել $P_{II, III}$, aVF առամիկների մակերեսի չափումները պլանիմետրիկ մեթոդով: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ուսումնասիրվող դեղանյութերը օժտված են հիպոտենզիվ հատկությամբ: Առավել արտահայտված է ցիպենամի հիպոտենզիվ հատկությունը, այնուհետև պապավերինի և ատրոպինի: Այս դեղանյութերը կարող են առաջարկվել փոքր շրջանա-

սության հիպերտենզիայի բուժման համար խրոնիկական թոքային սրտով հիվանդների մոտ Առավելությունը պետք է արվի ցիպենամին և ատրոպինին. դրանք ունեն նաև արտահայտված բրոնխոլիտիկ հատկություն, որից զրկված է պապավերինը:

Ռատեկիլը չի առաջարկվում թոքային սրտով հիվանդների մոտ, քանի որ նրա հիպոտենզիկ հատկությունը աննշան է, միաժամանակ առաջացնում է բրոնխների անանցանելության խանգարում:

ЛИТЕРАТУРА

1. Заславская Р. М. К функциональной диагностике кровообращения и терапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. М., 1965.
2. Слуцкий М. Е. Легочное сердце. М., 1968. 23.
3. Стамболцян Р. П., Михазянц Л. М. Материалы III отчетной научной сессии Армянского института кардиологии и сердечной хирургии АН Арм. ССР. Ереван, 1965, стр. 203.
4. Шершевский Б. М. Кровообращение в малом круге (физиология и патология). М., 1970, стр. 304.