МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР

Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт

На правах рукописи

КУРЕЙША АМЕЛИЯ КОНСТАНТИНОВНА

УДК 616.127-005.4-08:615.357.631

# КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНДРОГЕНОВ, АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ И ИХ СОЧЕТАНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Специальность 14.00.06 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Минск, 1986

Репозиторий ГрГМУ

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Н. Ф. ВОЛКОВ

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор В. В. ГОРБАЧЕВ
доктор медицинских наук, профессор О. Г. ДОВГЯЛЛО

Ведущее учреждение – Каунасский государственный медицинский институт.

Защита состоится " " апреля 1986 г. в 15-00 часов на заседании специализированного совета К 077.01.03 по присуждению ученой степени кандидата наук в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте ( 220798, г. Минск, проспект Правды, 13).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского государственного института.

Автореферат разослан "____" _____ 1986 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук В. К. КОШЕЛЕВ

Репозиторий ГрГМУ

возможно с помощью применяемых в клинике анаболизирующих средств, среди которых предпочтение отдается анаболическим стероидам (И.П.Бондаренко, 1975; А.А.Дубинский, И.П.Бондаренко, 1977; Л.А.Лещинский, И.А.Шинкарева, 1978).

Препараты этого класса увеличивают синтез транспортной, информационной и рибосомальной РНК, влияют на стадию транскрипции генетической формации с ДНК на информационную РНК (Р.Д.Сейфулла, А.И. Майский, П.В.Сергеев, 1969; Н.А.Юдаев, Б.В.Покровский, 1970), повышают синтез белка в миокарде, сократительную способность последнего (Г.П. Матвейков, С.С.Пшоник, 1969; С.А.Селивестров, 1969; Е.В.Бардин, 1975, 1980; P. Buttery e.a., 1978; W. Dumelow Nicola e.a., 1982), увеличивают содержание гликогена в сердечной мышце (М.М.Маликов с соавт., 1982), влияют на липидный обмен (А.А.Дубинский с соавт., 1970; А.Х.Ходжаев, У.Р.Бердиев, 1978; J. Skjaerlund e.a. , 1983).

Учитывая вышеизложенное, целесообразным представляется сочетанное применение андрогенов и анаболических стероидов с учетом взаимного дополнения их специфических фармакодинамических свойств. Раздельное применение этих препаратов для обеспечения соответственно андрогенного и анаболического эффектов в общепринятых дозах оказывается недостаточным, как правило, по одному из компонентов действия. Учитывая индивидуальные фармакологические свойства имеющихся андрогенов и анаболических стероидов, в том числе и продолжительность их эффективного действия, наиболее целесообразным представляется сочетанное применение следующих препаратов - трех эфирных производных тестостерона: тестостерон-пропионата I мл 5% масляного раствора (эфира пропионовой кислоты тестостерона); ретаболила, 50 мг в I мл масляного раствора (19-нор $\Delta^4$ -андростен-3-ОН-17$\beta$ -ол-деканоата); нероболила, 25 мг в I мл масляного раствора (19-нор $\Delta^4$ -андростен-3-ОН-17$\beta$ ол-фенил-пропионата).

Целью настоящей работы было обоснование дифференцированного применения андрогенов (тестостерон-пропионата), анаболических стероидов (ретаболила) и их сочетаний (андрогено-анаболического комплекса: тестостерон-пропионата, ретаболила и нероболила) с учетом клинических особенностей ИБС, характера дислипопротеидемий и некоторых показателей гемостаза.

Репозиторий ГомГМУ

Основные задачи исследования

I. Изучить в сравнительном аспекте эффективность тестостерон-пропионата, ретаболила и андрогено-анаболического комплекса у больных ИБС по клиническим (приступам стенокардии), инструментальным (велоэргометрии, радиокардиографии и интегральной реографии) и метаболическим (показателям липидного обмена и системы гемостаза) критериям;

2. Изучить влияние тестостерон-пропионата, ретаболила и андрогено-анаболического комплекса на показатели липидного обмена в зависимости от характера дислипопротеидемий и разработать показания к дифференцированному их назначению по этому критерию.

3. Определить эффективность андрогено-анаболического комплекса по данным велоэргометрии у больных различными функциональными классами ИБС.

Научная новизна работы состоит в следующем:

- клиническими наблюдениями и специальными исследованиями показано, что сочетанное применение андрогенов и анаболических стероидов является более эффективным и предпочтительным по сравнению с раздельным их применением у больных ИБС, учитывая положительное влияние андрогено-анаболического комплекса на динамику приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке, устранение липидных нарушений и снижение коагуляционного потенциала крови;
- определена эффективность андрогено-анаболического комплекса у больных ИБС с различными функциональными классами;
- разработаны показания к дифференцированному назначению андрогенов (тестостерон-пропионата), анаболических стероидов (ретаболила) и их одновременному применению (андрогено-анаболического комплекса) у больных ИБС с учетом исходных изменений липидного спектра;
- выявлена связь положительного влияния на систему гемостаза препаратов с преимущественно анаболическим действием (ретаболил) или анаболическим компонентом (андрогено-анаболический комплекс).

Научно-практическая ценность работы состоит в том, что доказана перспективность сочетанного применения андрогенов и анаболических стероидов для лечения больных ИБС со Па, Пб и IУ типами гиперлипопротеидемии и синдромом скрытого внутрисосудистого свер-

Репозиторий ГрГМУ

тывания крови. Доказана целесообразность применения этого комплекса для повышения толерантности к физической нагрузке и, следовательно, трудоспособности больных ИБС. Разработаны показания к дифференцированному применению тестостерон-пропионата и ретаболила у этих больных с учетом липидных нарушений.

Положения, выносимые на защиту:

I. Андрогено-анаболический комплекс, состоящий из тестостерон-пропионата, ретаболила и нероболила в общепринятых дозах, у больных ИБС обеспечивает достоверное улучшение основных клинико-метаболических нарушений и по изученным критериям (влиянию на приступы стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, липидным нарушениям и изменениям в системе гемостаза) имеет преимущества по сравнению с раздельным назначением ретаболила и тестостерон-пропионата.

2. Влияние андрогено-анаболического комплекса и раздельное применение ретаболила и тестостерон-пропионата на показатели липидных нарушений находится в зависимости от исходных показателей липидного спектра.

Наибольшая эффективность андрогено-анаболического комплекса установлена при исходной гиперхолестеринемии, высоком содержании холестерина ЛПНП у больных ИБС со Па и Пб типами ГЛП, а также с высоким уровнем триглицеридов и нормальным содержанием холестерина с IУ типом ГЛП.

Тестостерон-пропионат и ретаболил оказывают гиполипидемический эффект также при исходной гиперхолестеринемии, хотя количественные изменения отдельных показателей менее выражены по сравнению с андрогено-анаболическим комплексом. Ретаболил оказывает гиполипидемическое действие у больных ИБС со Па типом ГЛП.

3. Влияние на показатели системы свертывания крови и полное или частичное устранение синдрома латентного внутрисосудистого свертывания крови у больных ИБС обусловлено преимущественно анаболическим действием (ретаболил) или анаболическим компонентом действия андрогено-анаболического комплекса.

Апробация диссертации: материалы диссертации доложены на научно-практической конференции по внедрению научных достижений

Репозиторий ГомГМУ

сотрудников Гродненского мединститута в практику здравоохранения Гродненской области (Гродно, 1980,1983,1985), совместном заседании областных научных обществ терапевтов и кардиологов (Гродно, 1985), совместном заседании сотрудников кафедр пропедевтики внутренних болезней и внутренних болезней№ 1 Гродненского государственного медицинского института (Гродно, 1985), У Всесоюзном биохимическом съезде (Киев, 1986).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами и 6 рисунками. Она состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (276 отечественных и 179 зарубежных авторов).

## Содержание работы

### Характеристика обследованных лиц и методы исследования.

Для решения поставленных задач был обследован 191 человек, из них - 126 больных ИБС и 65 здоровых людей (в возрасте от 21 до 38 лет). Среди 126 больных ИБС 116 составили основную группу, им проводилось курсовое лечение андрогенами, анаболическими стероидами и их сочетанием. 10 больных ИБС, которым вводилось косточковое масло, составили группу сравнения.

У всех больных проводилось полное клиническое обследование с анализом жалоб, анамнеза, объективного и дополнительных методов обследования, необходимых для диагностики атеросклероза. Учитывались данные ЭКГ и велоэргометрии.

Больные основной группы в возрастном аспекте разделились следующим образом: 30-39 лет - 5 человек (4,3%); 40-49 лет - 50 человек (43,1%); 50-59 лет - 42 человека (36,2%) и старше 60 лет - 19 человек (16,4%). Таким образом, преобладали больные в трудоспособном возрасте от 40 до 59 лет. Они составили 79,3% от всех больных этой группы. Продолжительность заболевания от 1 года до 5 лет была у 66,4% обследуемых.

Из 116 больных верифицированный инфаркт миокарда в анамнезе был у 36 (31,0%). Тенденция к повышению АД до 140/90 мм рт.ст.или повышение предпочтительно систолического артериального давления до 160 мм рт.ст. имело место у 18 человек (15,5%).

Репозиторий ГрГМУ

Экстрасистолия отмечена у 25 больных (2I,6%), пароксизмальная форма мерцательной аритмии - у II (9,5%), постоянная форма мерцательной аритмии - у 6 (5,2%), атриовентрикулярная блокада I степени - у 2 (I,7 %), блокада ножек пучка Гиса - у 7 (6,03%). Основным проявлением заболевания у всех обследуемых больных была стенокардия, из них у 92 (79,3%) - стенокардия напряжения, у остальных 24 - стенокардия напряжения и покоя (20,7%). Больные ИБС были разделены на функциональные классы согласно рекомендациям института кардиологии им А.Л.Мясникова, ВКНЦ АМН СССР (Д.М.Аронов, Л.Ф.Николаева, I985). I функциональный класс был у 9 (7,8%), II - у 37 (3I,9%), III - у 52 (44,8%), IУ - у I8 (I5,5%) больных ИБС,т.е. преобладали больные II-III функциональных классов (76,7%). У обследуемых больных не выявлялись признаки недостаточности кровообращения или она была не выше I стадии.

Распределение больных по группам проведено в зависимости от назначаемого лечения: 72 больным ИБС в качестве основного лечебного средства вводился андрогено-анаболический комплекс, состоящий из трех эфирных производных тестостерона: тестостерон-пропионата(50 мг), нероболила (25 мг) и ретаболила (50 мг) I раз в неделю внутримышечно, на курс лечения 3 инъекции. Составные комплекса проанализированы в отдельных группах больных. Так, 23 больным ИБС вводился I раз в неделю ретаболил, продолжительность курса лечения как и в предыдущей группе. У 2I больного ИБС проанализировано влияние курсового лечения тестостерон-пропионатом, последний вводился внутримышечно 2 раза в неделю по 50 мг. Курс лечения продолжался 3 недели. При возникновении приступов стенокардии больные принимали нитроглицерин или валидол.

По клинической характеристике, данным велоэргометрии группы больных на отдельных препаратах существенно не отличались, что давало возможность сравнивать эффективность проводимого лечения.

Содержание общего холестерина (ХС) в крови определяли по методу Илька, альфа-холестерина (холестерина ЛПВП) в надосадочной жидкости - после осаждения пре-бета- и бета-ЛП гепарином в присутствии ионов марганца модифицированным методом В.Н.Титова и соавт. (I979); уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Rifkind : холестерин ЛПНП = холестерин плазмы - триглицериды+холестерин ЛПВП . Холестериновый коэффициент



Репозиторий ГрГМУ

атерогенности (КА) рассчитывали по А.Н.Климову (1977). Содержание триглицеридов (ТГ) определяли по реакции с хромотроповой кислотой; уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) по методу Долла. Состав липопротеидов сыворотки крови определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле (по Е.Я. Маграчевой, 1973) с последующей денситометрией.

В исследования системы гемостаза включались следующие показатели: тромбоэластографический индекс реакции агрегации тромбоцитов по методу В.К.Козлова (1979); содержание фибриногена методом Р.А. Рутберг и метод M. Rampling, P. Gaffney (1976); активность антитромбина Ш по методу U. Abildgaard e.a. (1970); спонтанный фибринолиз по методу М.А.Котовщиковой и Б.И.Кузник; эуглобулиновый фибринолиз по методу E.Kowalski e.a. (1959); урокиназная активность мочи по методу S. Jamamoto (1971); активность фибриназы по методу В.П.Балуда и др.(1965); растворимые комплексы фибрин-мономера по методу B. Lipinski, K.Worowski (1968).

Велоэргометрические исследования проводились на отечественном велоэргометре ВЭ-02 в положении сидя по методу ступенчато возрастающей нагрузки с определением максимально переносимой (пороговой) мощности нагрузки, общего объема выполненной работы, числа сердечных сокращений на высоте нагрузки, двойного произведения и его величины на единицу мощности.

Изучалось время линейного кровотока в артериальной и венозной частях малого круга кровообращения радионуклидным способом, предложенным Н.Ф.Волковым и соавт. (1979).

Изучение центральной гемодинамики с расчетом ударного (УИ) и сердечного (СИ) индексов проводили методом интегральной реографии, предложенным М.И. Тищенко (1973).

Все исследования проводились до и после окончания курсового лечения.

Полученные данные статистически обработаны на микро-ЭВМ "Электроника БЗ-21". Достоверность различий до и после курса лечения рассчитывалась разностным методом. Различия между показателями считались достоверными при $P_I < 0,05$.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ эффективности проводимого лечения в сравнительном ас-

Репозиторий ГомГМУ

пекте показал, что все изучаемые препараты оказывают положительное влияние на динамику приступов стенокардии, однако выраженность их была различна.

Хорошим результатом лечения считалось полное исчезновение (прекращение) приступов стенокардии при свободном лечебном режиме на протяжении не менее недели наблюдения; удовлетворительным - урежение, уменьшение их интенсивности и продолжительности (учитывалось изменение каждого признака или их сочетание). Если приступы стенокардии учащались или становились более интенсивными и продолжительными, то это расценивалось как ухудшение.

В результате применения андрогено-анаболического комплекса хороший результат лечения отмечен в 69,4±5,43% случаев, ретаболила - в 43,6±10,3%, тестостерон-пропионата - в 42,9±10,7%, т.е. статистически достоверным ($P < 0,05$) более эффективным было курсовое лечение андрогено-анаболическим комплексом. В группе больных, получавших плацебо, хороший результат лечения отмечен только у 10% из них. Эти данные согласуются с результатами исследований Р.Г.Сегаль (1974), Л.И.Хименко (1981), применявшимися ретаболил у больных ИБС.

Толерантность к физической нагрузке

Курсовое лечение анаболическими средствами повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, однако результаты лечения оказались различными (табл.1).

Наиболее отчетливое положительное влияние оказывал андрогено-анаболический комплекс. В результате его применения статистически достоверно изменились 5 основных изучаемых показателей велоэргометрии: увеличилась пороговая мощность нагрузки (с 418,0± 32,2 до 553,0±25,9 кгм/мин, $P_I < 0,01$), объем выполненной работы (с 2919,4±236,0 до 4433,0±273,3 кгм, $P_I < 0,001$), число сердечных сокращений на высоте нагрузки (с 117,3±3,01 до 122,6±2,66, $P_I < 0,02$), двойное произведение (с 189,5±7,04 до 207,7±7,70, $P_I < 0,01$) и снизилась величина его на единицу мощности нагрузки (с 0,53±0,033 до 0,42±0,024, $P_I < 0,01$).

Применение одного тестостерон-пропионата положительно влияет на 4 показателя велоэргометрии: увеличивает пороговую мощность нагрузки, объем выполненной работы ($P_I < 0,001$), двойное

Репозиторий ГрГМУ

Таблица I. Максимальные отклонения показателей велоэргометрии у больных ИБС в динамике лечения в процентах по отношению к исходным данным.

| Показатели | Андрогено-анаболический комплекс | Ретаболил | Тестостерон-пропионат |
|---|---|---|---|
| Пороговая мощность нагрузки | + 32,3* | + 9,7 | + 28,2* |
| Объем выполненной работы | + 5I,8* | + I3,9* | + 34,3* |
| Число сердечных сокращений на высоте нагрузки | + 4,5* | + 9,6* | + 8,8* |
| Двойное произведение | + 9,6* | + 9,6* | + 8,6* |
| Двойное произведение на единицу мощности | - 2I,I5* | - 2,04 | - 23,I |

Примечание: знаком "*" отмечены статистически достоверные изменения.

произведение ($P_I < 0,02$) и число сердечных сокращений на высоте нагрузки ($P_I < 0,0I$), однако выраженность этих изменений была меньшей чем после курсового лечения андрогено-анаболическим комплексом ( табл. I).

В результате применения ретаболила у больных ИБС отмечены положительные сдвиги только 3 показателей велоэргометрии: увеличение объема выполненной работы ($P_I < 0,0I$), двойного произведения ($P_I < 0,05$) и числа сердечных сокращений на высоте нагрузки ($P_I < 0,02$).

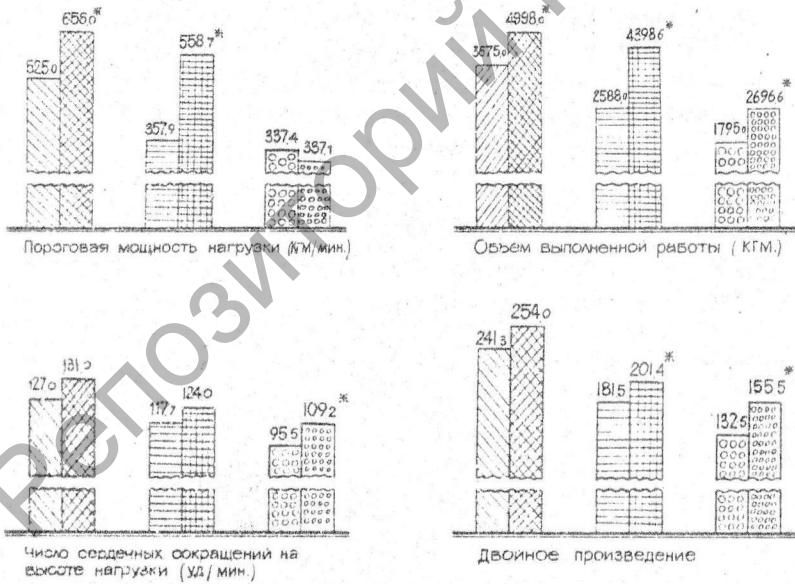
В результате применения плацебо отмечено уменьшение величины двойного произведения ($P_I < 0,00I$) и числа сердечных сокращений на высоте нагрузки ($P_I < 0,02$).

У наблюдаемых больных ИБС по мере утяжеления коронарной недостаточности (функционального класса) отмечено снижение толерантности к физической нагрузке: уменьшение пороговой мощности нагрузки, объема выполненной работы, двойного произведения и увеличение величины последнего на единицу мощности. Согласно литера-

Репозиторий ГрГМУ

турным данным по мере увеличения функционального класса у больных ИБС отмечена декомпенсированная реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (Д.М.Аронов, Л.В.Жукова, 1983; Н.К.Фуркало и соавт., 1983), более выраженные изменения в микроциркуляторном русле, нарушении транспорта кислорода к тканям (А.П. Васильев и соавт., 1984; А.А. Анчилов и соавт., 1984), снижение толерантности к физической нагрузке (Д.М. Аронов, 1978; В.С. Задионченко и соавт., 1984).

Рис. 1 Влияние курсового лечения андрогено-анаболическим комплексом на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС II-IV функциональных классов стенокардии.




II функц. класс — до лечения — после лечения; III функц. класс — до лечения — после лечения; IV функц. класс — до лечения — после лечения. Знаком * отмечены статистически достоверные изменения в результате лечения.

Репозиторий ГГМУ

Выявлена зависимость степени повышения работоспособности больных ИБС в результате применения андрогено-анаболического комплекса от тяжести коронарной недостаточности (функционального класса). У больных ИБС П функционального класса (рис.I) курсовое лечение приводило к статистически достоверному повышению пороговой мощности нагрузки ( с 525,0±49,I до 656,25±56,25 кгм/мин, $P_I < 0,05$), объема выполненной работы ( с 3675,0±423,5 до 4998,0± 463,3 кгм, $P_I < 0,00I$). У больных Ш функционального класса (рис. I) отмечено повышение пороговой мощности нагрузки (с 357,8 ± 26,0 до 558,75±25,84, $P_I < 0,00I$), объема выполненной работы ( с 2588,0±I92,86 до 4398,6±26I,74, $P_I < 0,00I$), двойного произведения (с I8I,5±3,99 до 20I,4±6,72, $P_I < 0,02$), уменьшение величины его на единицу мощности (с 0,546±0,03 до 0,378±0,02, $P_I <$ 0,00I). У больных IУ ФК (рис.I) меньшее увеличение объема выполненной работы ( с I795,0±666,5 до 2696,6±882,3, $P_I < 0,0I$) сопровождалось большим напряжением сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствовало учащение ритма ( с 95,5±5,I до I09,2±5,8, $P_I < 0,02$), увеличение двойного произведения ($P_I < 0,02$) и величины его на единицу мощности ( с 0,60±0,I8 до 0,65±0,22), отражающей повышение энергетических затрат миокарда.

У обследуемых больных выявлено снижение ударного и сердечного индексов, удлинение времени кровотока в артериальной части малого круга кровообращения. Лечение не приводило к статистически достоверным сдвигам изучаемых показателей центральной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения по сравнению с их исходным уровнем. Только в результате применения андрогено-анаболического комплекса отмечалось небольшое увеличение ударного индекса. Так, если до лечения снижение его было статистически достоверным по сравнению со здоровыми (46,5±I,67 мл/м$^2$, $P < 0,0I$), то после лечения величина его нормализовалась (48,6±I,0I мл/м$^2$, $P > 0,05$).

У больных ИБС всех групп выявлены статистически достоверные нарушения липидного обмена: повышение содержания общего ХС, ХС ЛПНП, КА, ТГ, бета-липопротеидов и снижение альфа-липопротеидов, что согласуется с исследованиями других авторов (А.Н.Климов, I977; А.Н.Климов, Н.Г.Никульчева, I984; Н.С.Бусленко и соавт., I984; A.M. Gotto , I979 и др.).

Репозиторий ГомГМУ

Выявлена зависимость гиполипидемического действия препаратов от характера дислипопротеидемии (табл.2). Андрогено-анаболический комплекс оказывал положительное влияние на основные показатели липидного обмена у больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией, вызывая снижение общего ХС с 5,62±0,II до 5,I3±0,I5 ммоль/л ($P_I < 0,0I$), ХС ЛПНП с 3,07±0,I4 до 2,68±0,I4 ммоль/л ($P_I < 0,02$), КА с 2,I4±0,I2 до I,78±0,I3 ($P_I < 0,05$) и ТГ с I,45±0,07 до I,2I±0,07 ($P_I < 0,02$). У больных ИБС с высоким содержанием ХС липопротеидов низкой плотности лечение приводило к снижению ХС с 5,84±0,I5 до 5,25±0,22 ммоль/л ($P_I < 0,05$), ХС ЛПНП с 3,4±0,09 до 2,84±0,I8 ммоль/л ($P_I < 0,0I$) и КА с 2,39±0,I3 до I,82±0,I3 ($P_I < 0,0I$). При исходной гипертриглицеридемии снижался уровень ТГ с 2,05±0,I6 до I,52±0,20 ммоль/л ($P_I < 0,0I$) и КА с 2,I4±0,22 до I,56±0,25 ($P_I < 0,00I$). У больных ИБС с нормохолестеринемией повышалось на 20,7% от исходного уровня содержание ХС ЛПВП (табл.2). Вышеуказанный комплекс оказался эффективным преимущественно у больных ИБС со Па, Пб и IУ типами ГЛП.

Влияние ретаболила на липидный обмен было менее выраженным. У больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией в результате его применения снизилось содержание общего ХС ($P_I < 0,05$), ХС ЛПНП ($P_I < 0,05$); при высоком уровне ХС ЛПНП - снижалось содержание ХС ЛПНП ($P_I < 0,05$) и отмечалась тенденция к снижению КА. У больных ИБС с нормальным уровнем общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ ретаболил не оказывал положительного влияния на показатели липидного спектра, т.е. он оказывал гиполипидемическое действие у больных ИБС со Па типом ГЛП, последнее положение согласуется с данными Л.П. Хименко (I98I).

Эффективность ретаболила и тестостерон-пропионата у больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией была примерно одинаковой (табл.2). У больных с высоким уровнем ХС ЛПНП под влиянием лечения тестостерон-пропионатом наблюдалось статистически достоверное снижение общего ХС на II,4%, ХС ЛПНП на 20,3% от исходного уровня. Однако наряду с положительными наблюдались и отрицательные сдвиги: снижение на I8,I% ХС ЛПВП ($P_I < 0,00I$) и повышение на II,3% от исходного уровня КА. При нормальном уровне ХС, ХС ЛПНП и ТГ тестостерон-пропионат не оказывал положительного влияния на липидный спектр.

Репозиторий ГомГМУ

Таблица 2. Максимальное отклонение показателей липидного спектра в процентах от исходного уровня у больных ИБС в результате лечения

| Вид лечения | Андрогено-анаболический комплекс | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Показатели | Гипер-холестеринемия | ХС<5,04 ммоль/л | ХС ЛПНП >2,9 ммоль/л | ХС ЛПНП <2,9 ммоль/л | Гипер-триглицеридемия | ТГ < I,54 ммоль/л |
| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Общий ХС ммоль/л | - 8,72* | + 8,78* | - 9,93* | + I,2 | - 3,86 | - 6,6 |
| ХС ЛПВП ммоль/л | + 5,I5 | +20,7* | + 7,69 | + 8,I5 | +I4,29 | + 8,24 |
| ХС ЛПНП ммоль/л | -I2,7* | -II,6 | -I6,47* | + 4,96 | - 7,63 | - 2,09 |
| К А | -I6,8* | -I3,5 | -23,8* | - 6,42 | -2I,I* | - 5,0 |
| Триглицериды ммоль/л | -I6,55* | - 4,72 | -I9,4 | -I3,75 | -25,8* | + 7,38 |
| Н Э Ж К мк моль/л | + I,09 | + 5,37 | - 8,I4 | + 5,52 | - I,05 | + 7,58 |
| | | | Р е т а б о л и л | | | |
| Общий ХС ммоль/л | - 8,26* | + 6,47* | -I,94 | - 0,40 | - 5,72 | + 0,76 |
| ХС ЛПВП ммоль/л | - 0,52 | +I0,06 | +I0,II | - I,66 | - 5,59 | + 6,II |
| ХС ЛПНП ммоль/л | -I4,6* | +47,3 | -I7,4* | +I7,89 | - I,2 | - 2,36 |

Репозиторий ГрГМУ

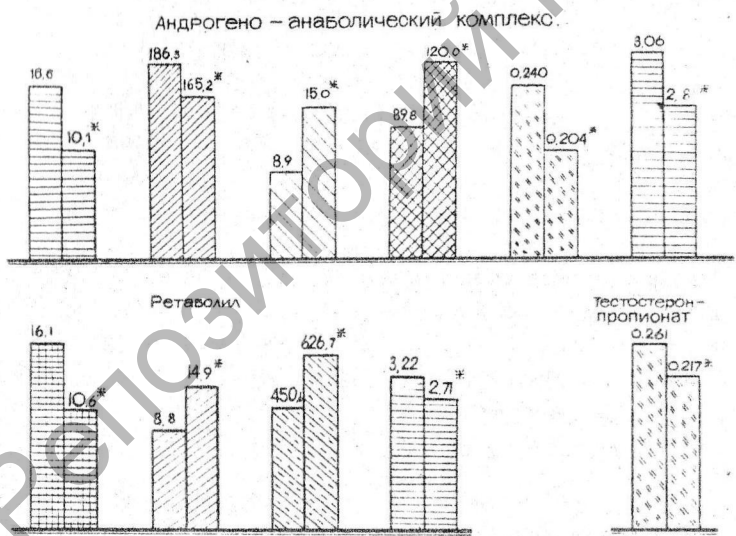
| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| К А | - 5,42 | - 3,9 | - 2I,6 | + 8,93 | + I,08 | - 8,59 |
| Триглицериды ммоль/л | - 0,72 | +I9,66 | - 6,6I | - 3,95 | -I7,8 | + 6,73 |
| Н Э Ж К мк моль/л | + 0,7 | + 5,36 | + 9,66 | - 7,87 | -II,9 | +I2,4 |
| | | Т е с т о с т е р о н – п р о п и о н а т | | | | |
| Общий ХС ммоль/л | - 9,95* | + 0,2I | -II,4* | + 0,20 | -II,42 | - I,54 |
| ХС ЛПВП ммоль/л | - 9,04 | +I0,5 | -I8,I* | + 2,22 | -22,6* | - I,I6 |
| ХС ЛПНП ммоль/л | -I4,8* | - 5,4 | -20,3* | + 2,37 | - 6,64 | - 9,57 |
| К А | - 4,II | -I3,7 | +II,3 | - 3,I4 | + 4,69 | + 7,37 |
| Триглицериды ммоль/л | - 3,23 | + 5,84 | + 9,42 | - 4,57 | - 7,74 | + 6,56 |
| Н Э Ж К мк моль/л | -II,3 | - 6,92 | - 9,67 | - 6,63 | -I7,6 | - 4,09 |

Примечание: знаком "*" отмечены статистически достоверные изменения в результате лечения.

Репозиторий ГрГМУ

У наблюдаемых больных ИБС выявлялся синдром латентного внутрисосудистого свертывания крови: статистически достоверно ($P < 0,05$) был повышен индекс реакции агрегации тромбоцитов, активность фибриназы, содержание фибриногена, уровень растворимых комплексов фибрин-мономера, снижена активность фибринолиза как общего, так и активных его компонентов.

Рис.2 Статистически достоверные изменения показателей системы свертывания крови у больных ИБС в результате применения тестостерон-пропионата и анаболических стероидов.




Репозиторий ГГМУ

Полученные нами данные близки к данным В.А.Люсова, Ю.Б.Белоусова (I97I, 1982); А.И.Грицюка, Н.В.Ивановой (I98I), Л.В.Касаткиной и соавт. (1982).

Применение андрогено-анаболического комплекса у больных ИБС оказывало наиболее отчетливое положительное влияние на гемокоагуляционные сдвиги (рис. 2). В результате этого лечения статистически достоверно снизился индекс реакции агрегации тромбоцитов (с I6,6±I,77 до I0,I±I,43, $P_I < 0,02$), содержание фибриногена ( с 3,06±0,09 до 2,80±0,09 г/л, $P_I < 0,05$), растворимых комплексов фибрин-мономера (с 0,240±0,007 до 0,204±0,007 ед.опт.пл., $P_I < 0,00I$), повысился эуглобулиновый фибринолиз ( с I86,3±5,5 до I65,2±4,95 мин., $P_I < 0,0I$), общий фибринолиз (с 8,9±0,45 до I5,0±I,I8, $P_I < 0,00I$), активность антитромбина III ($P_I < 0,05$), т.е. наблюдались положительные сдвиги 6 изучаемых показателей.

Курсовое лечение больных ИБС ретаболилом оказывало положительное влияние на индекс реакции агрегации тромбоцитов ($P_I < 0,05$ содержание фибриногена ($P_I < 0,05$), общий фибринолиз ($P_I < 0,02$), урокиназную активность мочи ($P_I < 0,00I$), наблюдалась тенденция к повышению эуглобулинового фибринолиза.

Применение тестостерон-пропионата у больных ИБС оказывало минимальное влияние на коагуляционный потенциал, снижая только уровень растворимых комплексов фибрин-мономера ( $P_I < 0,02$).

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что тестостерон-пропионат, ретаболил и андрогено-анаболический комплекс являются высокоактивными фармакологическими средствами.

Однако, как показали наши исследования, по изученным критериям более активным было сочетанное применение андрогенов и анаболических стероидов. Определены показания к дифференцированному назначению этих препаратов с учетом тяжести заболевания, характера дислипопротеидемии и изменений коагуляционного потенциала крови.

Внедрение в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в кардиологическом и эндокринном отделении Гродненской областной клинической больницы, I городской поликлинике, поликлинике Гродненского производственного объединения "Азот" им. С.О.Притыцкого.

Репозиторий ГГМУ

## В Ы В О Д Ы :

I. В результате применения андрогено-анаболического комплекса (ретаболил, нероболил, тестостерон-пропионат), ретаболила и тестостерон-пропионата в течение 3 недель отмечено положительное влияние на динамику приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца.

Эффективность лечения стенокардии андрогено-анаболическим комплексом была наибольшей: хороший эффект лечения отмечен у 69,4%, удовлетворительный - у 30,6% больных. Под влиянием ретаболила эти показатели составили 43,5% и 52,2%, а тестостерон-пропионата - 42,9 и 52,4%.

2. Курсовое лечение анаболическими медикаментозными препаратами повышает толерантность к физической нагрузке больных ИБС.

Наиболее отчетливое положительное действие оказывает андрогено-анаболический комплекс, увеличивая пороговую мощность нагрузки на 32,3%, объем выполненной работы на 5I,8%, двойное произведение на 9,6%, уменьшая величину его на единицу мощности на 2I,I5% по отношению к исходным показателям.

Тестостерон-пропионат оказывает аналогичные, но менее выраженные изменения: увеличение пороговой нагрузки на 28,2%, объема выполненной работы на 34,3%, двойного произведения на 8,6% и числа сердечных сокращений на высоте нагрузки на 8,8%.

Ретаболил оказывал менее отчетливое положительное влияние на работоспособность больных ишемической болезнью сердца, увеличивая объем выполненной работы только на I3,9%, двойное произведение и число сердечных сокращений на 9,6% по отношению к исходным показателям до лечения.

3. Сочетанное применение андрогенов и анаболических стероидов повышает работоспособность больных ИБС различных функциональных классов, но более эффективно у больных П-Ш-го функциональных классов.

4. Выявлена зависимость эффективности препаратов от исходного уровня показателей липидного обмена и определены показания к их дифференцированному применению по этому критерию:

а) применение андрогено-анаболического комплекса оказывает по-

Репозиторий ГрГМУ

ложительное влияние на основные показатели липидного обмена у больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией, высоким содержанием холестерина ЛПНП, гипертриглицеридемией и нормальным уровнем холестерина, преимущественно IIа, Пб и IУ типами гиперлипопротеидемии;

б) применение ретаболила оказывает положительное влияние на основные показатели липидного обмена у больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией, высоким уровнем холестерина ЛПНП, преимущественно IIа типом гиперлипопротеидемии;

в) тестостерон-пропионат оказывает положительное влияние на основные показатели липидного обмена у больных ИБС с исходной гиперхолестеринемией.

5. Положительное влияние на систему гемостаза у больных ишемической болезнью сердца обусловлено преимущественно анаболическим действием изучаемых препаратов.

Более эффективным было применение андрогено-анаболического комплекса, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение фибринолитической активности, активности антитромбина Ш, снижение индекса реакции агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономера.

Курсовое лечение ретаболилом вызывало повышение фибринолитической и урокиназной активности, снижение индекса реакции агрегации тромбоцитов, содержания фибриногена, но менее выраженные по сравнению с андрогено-анаболическим комплексом.

Под влиянием тестостерон-пропионата статистически достоверно снижался только уровень растворимых комплексов фибрин-мономера.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. Андрогено-анаболический комплекс, состоящий из тестостерон-пропионата - 50 мг, ретаболила - 50 мг и нероболила - 25 мг, вводимый I раз в неделю, на курс 3 инъекции рекомендуется применять у больных ИБС П-Ш-го функциональных классов с исходным высоким уровнем общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, преимущественно IIа и Пб типом гиперлипопротеидемии, а также с нормальным уровнем холестерина и высоким уровнем триглицеридов, преимущественно IУ типом гиперлипопротеидемии.

Показанием к его назначению является и синдром латентного

Репозиторий ГрГМУ

внутрисосудистого свертывания крови.

2. Ретаболил в дозе 50 мг I раз в неделю, на курс 3 инъекции целесообразно назначать больным ИБС с исходным высоким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, преимущественно Па типом гиперлипопротеидемии, а также при синдроме латентного внутрисосудистого свертывания крови.

3. Тестостерон-пропионат по 50 мг масляного раствора внутримышечно 2 раза в неделю в течение 3 недель целесообразно применять у больных ИБС со сниженной толерантностью к физической нагрузке, высоким уровнем общего холестерина. При высоком уровне триглицеридов его применение не целесообразно.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

I. Влияние анаболических стероидов на систему свертывания крови у больных атеросклерозом коронарных артерий (совместно с Н.Ф.Волковым). - Кардиология, 1973, № I, с. 133-143.

2. Влияние анаболических стероидов на некоторые показатели системы свертывания крови и липидного обмена у больных коронарным атеросклерозом (совместно с Н.Ф.Волковым). - В кн.: Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение: Тез. докл.Ш Всесоюзн. конф. М., 1973, с. 60-61.

3. Изменения в системе гемостаза у больных ишемической болезнью сердца под влиянием метиландростендиола. - В кн.: Актуальные проблемы ишемической болезни сердца, вопросы диагностики и восстановительного лечения в кардиологии: Тез. докл. IУ конф. кардиологов Белорусской ССР. Минск, 1975, с. 73-74.

4. Сравнительное влияние метиландростендиола, неробола и ретаболила на систему свертывания крови у больных ишемической болезнью сердца (совместно с Н.Ф.Волковым). - В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз (IУ Всесоюзн. конф.: Тез.научных сообщений). Саратов, 1975, ч.П, с. 379-380.

5. Влияние ретаболила на систему гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. - В кн.: Раннее выявление, диагностика, лечение и реабилитация (в санаторно-курортных условиях) больных заболеваниями сердечно-сосудистой системы: Тез.докл.Всесоюзн. научн. конф., Новосибирск, 1976, ч. П, с. 227-229.

Репозиторий ГрГМУ

6. Анаболические стероиды и система свертывания крови (совместно с Н.Ф.Волковым). - В кн.: Ишемическая болезнь сердца (сб. научн.трудов Гродненского мед.ин-та). Гродно, 1980, с.62-67.

7. Применение комплекса анаболических стероидов у больных ишемической болезнью сердца (совместно с Н.Ф.Волковым, Я.Ю.Карась, И.А.Симоненко). - В кн.: Ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: Тез.докл.Всесоюзн.конф. Новосибирск, 1983, ч.2, с. 370-371.

8. Влияние андрогенов и анаболических стероидов на липидный обмен у больных ИБС с исходной гиперлипидемией (совместно с Н.Ф.Волковым, Я.Ю.Карась): Тез. стенд.сообщ. У Всесоюзн. биохимического съезда. М., 1986, т.3, с. 116-117.

Репозиторий ГрГМУ