

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ С АНГИОПРОТЕКТОРНЫМ, АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

О. Б. Ибрагимов, В. Ф. Богоявленский, Р. А. Камбург, Р. С. Гараев

Кафедра терапии № 2 (зав.— проф. Р. И. Хамидуллин)  
Казанского института усовершенствования врачей,  
кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) и ЦНИЛ  
(и. о. зав.— д. м. н. И. А. Андрушко)  
Казанского медицинского университета

На сегодняшний день можно считать установленным фактом, что современная антиатеросклеротическая терапия способна влиять на анатомическую выраженность атеросклероза. В терапии атеросклероза применяются два основных подхода: лечение, направленное на регрессию уже существующего заболевания, и лечение с целью задержки его развития у лиц, предрасположенных к нему. Наиболее существенным фактором риска и маркером распространенности атеросклероза общепризнана гиперлипидемия [9, 22, 26]. Результаты шести крупнейших исследований, посвященных первичной и вторичной профилактике атеросклероза у лиц с гиперлипидемиями, показывают, что оба подхода снижают заболеваемость и смертность от ИБС (табл. 1).

При анализе результатов этих и других подобного рода исследований обнаруживается закономерность, согласно которой для лиц с

исходным уровнем холестерина (ХС) в сыворотке от 250 до 300 мг/дл (6,5—7,8 ммоль/л) снижение ХС на 1% сопровождается уменьшением количества случаев развития ИБС примерно на 2%. С помощью серийной компьютерной ангиографии показано, что диета вкупе с гиполипидемической терапией вызывает регрессию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях в 16% случаев по сравнению с 2% при назначении только одной диеты [30, 33]. Однако среди лиц, страдающих атеросклерозом, велика доля тех, кто не имеет прямых показаний к гиполипидемической терапии. Так, у больных ИБС нормальное содержание общего ХС и липопротеидов в сыворотке определяется в 42% случаев [47]. Доказано, что у таких пациентов медикаментозное снижение липидов не приводит к обратному развитию атеросклеротических бляшек [91]. В связи с этим це-

Таблица 1

## Влияние гиполипидемической терапии с целью предупреждения ИБС

Способы лечения	Длительность, годы	Снижение уровня липидов в сыворотке			Результаты	Литература
		ХС	ТГ	ХС ЛПВГ		
Диета и отказ от курения	5	—20%	—29%	—	↓45% ИБС	53
Клофибрат	5,3	—9%	—	—	↓25% ИБС без летального исхода; ↑25% общая смертность (через 9,6 лет)	74
Холестирамин	7	—12%	+17%	+6%	↓19% ИБС ↓24% ИБС с летальным исходом	58 59
Гемфиброзил	5	—9%	—35%	+9%	↓34% ИБС	45
Никотиновая кислота	6,2	—9%	—27%	—	↓12% ИБС с летальным исходом; ↓11% общей смертности (через 15 лет)	36
Клофибрат+никотиновая кислота	5	—13%	—19%	—	↓36% ИБС с летальным исходом и ↓26% общей смертности	37
		—12%	—19%	+7,5%	↓29% ИБС	

Примечание. Таблица приводится по данным Томпсона [22].

лесообразно использование средств, антисклеротические эффекты которых будут реализовываться через воздействие на механизмы, не участвующие непосредственно в обмене липидов и липопротеидов.

В настоящее время наиболее аргументировано представление, согласно которому в основе атерогенеза лежат пролиферативно-деструктивные изменения интимального слоя артерий, индуцируемые повреждением эндотелия, субэндотелиальной липидной инфильтрацией, нарушением функций тромбоцитов и системы фибринолиза, а также иммунопатологическими сдвигами. Отправной точкой в формировании этого представления послужила выдвинутая в 1976 г. гипотеза «ответ на повреждение» («response to injury»), исходя из которой ведущим звеном в развитии атеросклеротических изменений артериальных сосудов является повреждение сосудистого эндотелия [76]. Следующие за этим события носят все черты неспецифической воспалительной реакции, проявляющейся повышением проницаемости сосудистого эндотелия, отеком интимы, инфильтрацией в субэндотелий моноцитов крови и дифференциацией их в сосудистые макрофаги, высвобождением медиаторов, посредством которых осуществляются хемотаксис, адгезия и инфильтрация в сосудистую стенку клеток иммунной системы, а также миграция и пролиферация в субэндотелиальном слое гладкомышечных клеток (ГМК) с последующей продукцией ими коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса [12, 64]. Проникающие в «воспаленные» участки сосудистой стенки плазматические апопротеин В-содержащие липопротеиды (apoB-ЛП) благодаря активации в этих участках свободнорадикального окисления и ферментов протеолиза подвергаются модификации (перекислению, десатурации и т. д.), приобретают способность фиксироваться на компонентах внеклеточного матрикса, что служит предпосылкой для последующей липидной инфильтрации интимы. Посредством активации сквенджер-рецепторного механизма элиминации этих липопротеидов сосудистыми макрофагами происходит накопление в последних значительных количеств эстерифицированного холестерина (ЭХС) и их трансформация в патогномичные для атеросклероза пенные клетки. Итогом описанных выше процессов является формирование в местах повреждения эндотелия типичных атеросклеротических бляшек.

Повреждение сосудистого эндотелия приводит к потере им своих атромбогенных свойств и вносит дисбаланс в процессы тромбообразования и фибринолиза. Предполагается, что этот механизм может служить ключевым пунктом в индукции атерогенеза, а частности благодаря тому, что уменьшается способность эндотелия вырабатывать простациклин ( $PGI_2$ ) и подавлять адгезируемыми на сосудистой стенке тромбоцитами высвобождение факторов роста, служащих стимулами для массивной пролиферации ГМК во внутренней оболочке сосудов. Уменьшается также способность поврежденного эндотелия вырабатывать тканевой активатор плазминогена, что при одновременном увеличении содержания в крови ингибиторов этого фактора нарушает процессы фибринолиза и создает условия для тромбообразования [23].

Значительное место в механизмах повреждения эндотелия отводится процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ). В ряде работ показано, что накопление продуктов липопероксидации приводит к изменению структуры артериальной стенки и формированию атероматозных бляшек. Избыточная активация свободнорадикального окисления и накопление продуктов аутоокисления липидов могут способствовать повреждению интимальных клеток, пролиферации ГМК, ингибированию синтеза  $PGI_2$  в сосудистой стенке и увеличению агрегации тромбоцитов [75]. Образующиеся в процессе свободнорадикального окисления перекисомодифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) стимулируют липидную инфильтрацию сосудистой стенки благодаря возможности рецепторнезависимого транспорта через эндотелиальную выстилку. По мнению В. С. Воскресенского [5], причиной активации перекисных механизмов атерогенеза служит снижение активности влеклотовой антиоксидантной системы в результате либо алиментарного дефицита антиоксидантов, либо из-за стрессорного их истощения, либо же из-за возрастного снижения активности антиоксидантных факторов. В этой связи применение ингибиторов свободнорадикального окисления и средств, стимулирующих активность антиоксидантной системы, находит свое патогенетическое обоснование.

В соответствии с установленными механизмами атерогенеза в лечении атеросклероза в настоящее время обозначились основные фармакологические направления: они состоят в применении гиполипидемических, ангиопротекторных, антитромбоцитарных, вазоактивных и иммуномодулирующих лекарственных средств (табл. 2).

### Ангиопротекторные средства

Антагонисты кальция. Исследования в области молекулярной биологии объясняют многонаправленность действия антагонистов кальция их способностью модулировать внутриклеточную передачу регуляторных сигналов через взаимодействие с регуляторными мембранными белками, включая пуриnergические, периферические бензодиазепиновые рецепторы, а также белок, транспортирующий нуклеозиды [38, 72]. Помимо этого, некоторые из них (верапамил и дилтиазем) способны оказывать мембранопротекторное действие [51, 54]. Механизмы, посредством которых антагонисты кальция влияют на вовлеченные в процессы атерогенеза клетки, мы суммировали в виде табл. 3.

Ангиопротекторные эффекты антагонистов кальция, полученные на клеточных моделях, хорошо согласуются с результатами их апробации на моделях атеросклероза *in vivo*. В экспериментах на кроликах, кормленных ХС, была показана способность антагонистов кальция предохранять сосудистую стенку от формирования в ней интимальных утолщений и атеросклеротических бляшек [70]. Клинические исследования с использованием количественной коронароангиографии показали, что антагонисты кальция задерживают развитие атеросклеротических бляшек в 18—46% случаев и с такой же частотой уменьшают объем но-

## Классификация антиатеросклеротических лекарственных средств

## 1. Гиполипидемические средства

## 1. Средства, преимущественно снижающие уровень холестерина (ЛПНП)

- |   |   |
|---|---|
| 1.1. Анионообменные смолы   | Холестирамин<br>коlestипола гидрохлорид<br>хьюаровая смола (гуарем) |
| 1.2. Ингибиторы $\beta$ -Гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-ко-А-ре-<br>дуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) | левастатин (мевакор)<br>симвастатин<br>правастатин<br>пробукол      |
| 1.3. Препараты разных химических групп  |   |

## 2. Средства, преимущественно снижающие уровень триглицеридов (ЛПОНП)

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| 2.1. Фибраты   | безафибрат<br>гемфиброзил |
| 2.2. Препараты, содержащие $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные<br>кислоты | максепа<br>эйконол        |
| 2.3. Препараты, содержащие «эссенциальные» фосфолипиды                   | липостабил<br>эссенциале  |

3. Средства, преимущественно снижающие уровень триглицеридов (ЛПОНП)  
и повышающие уровень ЛПВП

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 3.1. Препараты на основе никотиновой кислоты  | ащипимокс<br>эндурацин |
| 3.2. Препараты на основе пантотеновой кислоты | пантетин               |

## II. Антипротекторные средства

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. Антагонисты кальция         | верапамил<br>дилтиазем<br>нифедипин и др.               |
| 2. Антибрадикининовые средства | нирикарбат (пармидин)                                   |
| 3. Антиоксиданты               | пробукол<br>токоферол ацетат<br>флавоноиды: рутин и др. |

## III. Антитромботические средства

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| 1. Ингибиторы агрегации тромбоцитов | ацетилсалициловая кислота<br>дипиридамола (курантил)<br>пентоксифиллин (трентал)<br>тиклопидин<br>никотинамид<br>гепарин |
| 2. Прямые антикоагулянты            |  |

## IV. Средства, улучшающие микроциркуляцию

- |   |  |
|---|--|
| 1. Простагландины и их аналоги                                    | аллпростадил (вазапростан)<br>илопрост |
| 2. Ингибиторы фосфодиэстеразы                                     | пентоксифиллин<br>дипиридамола         |
| 3. Комбинированные соединения теофиллина и никотиновой<br>кислоты | ксантинола никотинат                   |

## V. Иммуномодулирующие средства

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| Препараты вилочковой железы | Т-активин<br>тималин |
|-----------------------------|----------------------|

вых поражений в коронарных артериях. Тем не менее вопрос о целесообразности назначения антагонистов кальция с целью предупреждения развития острых атеросклеротических осложнений остается спорным. По мнению Бодена, обобщившего результаты 18 мульти-центрических исследований, нифедипин и верапамил мало эффективны для профилактики повторного инфаркта миокарда и снижения летальности [32]. Так, целью исследования, проведенного в Дании, была оценка эффективности верапамила (внутрь 360 мг/сут). Лечение начинали со 2-й недели после развития

инфаркта миокарда и продолжали в среднем в течение 16 месяцев. Положительный эффект (уменьшение летальности на 28% по сравнению с группой плацебо, достоверное уменьшение частоты реинфарктов) наблюдался лишь у больных без признаков сердечной недостаточности с момента начала лечения [40]. Применение дилтиазема (320 мг/сут) в течение длительного времени оказалось несколько более эффективным для выборки больных, перенесших интрамуральный (без зубца Q на ЭКГ) инфаркт миокарда [40]. В целом, суммируя результаты ряда исследований, мы мо-

**Эффекты антагонистов кальция на культурах клеток и тканей и возможные механизмы их ангиопротекторного действия в условиях целостного организма при атерогенезе**

Типы клеток	Действие на культуре клеток и тканей	Возможное результирующее действие в условиях целостного организма при атерогенезе	Действующие вещества	Литература
1	2	3	4	5
<b>Влияние на состояние сосудистой стенки, сосудистый тонус, тромбогенез и фибринолиз</b>				
Эндотелиальные клетки	уменьшают десквамацию эндотелия	повышение резистентности эндотелия к повреждающему действию атерогенных факторов	нифедипин	88
	уменьшают проницаемость эндотелия	уменьшение повышенной проницаемости для аров-ЛП и других компонентов крови	нифедипин флунаризин никардипин нимодипин	88 87 85
	увеличивают синтез эндотелия	нормализация процессов фибринолиза	исрадипин	77
	ингибируют агрегацию тромбоцитов	нормализация повышенной агрегационной способности тромбоцитов и уменьшение риска возникновения сосудистых тромбов,	нифедипин дилтиазем	55 56
Тромбоциты	ингибируют активность фосфолипаз, уменьшают высвобождение $\text{TXA}_2$	предупреждение индуцируемой $\text{TXA}_2$ вазоконстрикции	нифедипин дилтиазем верапамил	31 46
	потенцируют действие $\text{PGI}_2$	спазмолитическое, вазодилататорное	верапамил	26
ГМК	блокируют индуцируемое ЭТ-1 сокращение	уменьшается вазоконстрикция сосудистых сегментов в местах повреждения эндотелия	дилтиазем нимодипин	84

**Влияние на процессы хемотаксиса, клеточной пролиферации и синтеза структурных элементов внеклеточного матрикса в сосудистой стенке**

Нейтрофилы	ингибируют хемотаксис	уменьшаются активация и вовлечение клеток иммунной системы в процессы атерогенеза	верапамил	71
Тромбоциты	ингибируют высвобождение PDGF	блокируется митогенное действие тромбоцитов на ГМК сосудистой стенки	нифедипин	31
ГМК	ингибируют индуцируемый 12-НЕТЕ хемотаксис, опосредованную $\text{IL}_1$ , $\text{LTB}_4$ , PDGF миграцию,	уменьшается митогенное действие различных медиаторов воспаления на ГМК сосудистой стенки	никардипин нивалдипин	65 66
	пролиферацию ГМК и синтез в интиме-медиин коллагена	уменьшается прогрессирование пролиферативных изменений в атеросклеротически измененной сосудистой стенке	нифедипин верапамил флунаризин исрадипин нивалдипин нимодипин лацидипин	25 41, 69 29 89, 90 66 28 70

**Влияние на обмен липидов и липопротеидов**

Моноциты	повышают связывание и захват ЛПНП,	уменьшается вовлечение клеток в процессы атерогенеза, предупреждается образование пенных клеток	нифедипин	77
Макрофаги	ингибируют активность АХАТ и снижают содержание ЭХС в клетке		верапамил	91

1	2	3	4	5
ГМК	повышают связывание, захват, деградацию ЛПНП и интенсивность гидролиза клетке ХС и ЭХС	то же + предупреждается переключение клеточного фенотипа с констриктивного на секреторный	верапамил нифедипин дилтиазем	82 41
Субэндотелиальные клетки аорт	уменьшают накопление в клетках ЭХС	задерживаются развитие интимальных утолщений и формирование атеросклеротических бляшек	верапамил нифедипин	69

Сокращения: АХАТ — ацил-холестерол-ацилтрансфераза; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; апоВ-ЛП — апопротеин В-содержащие липопротеиды (ЛПНП и ЛПОНП); ТАП — тканевой активатор плазминогена; ТГ — триглицериды; ФЛ — фосфолипиды; IL1 — интерлейкин 1; LTB<sub>4</sub> — лейкотриен В<sub>4</sub>; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; 12HETE — 12-L-гидроксиг-5, 8, 10, 14-эйкозатетраеновая кислота.

жем заключить, что монотерапия антагонистами кальция недостаточна для лекарственной профилактики атеросклеротических окклюзий артерий. Однако включение их в комплексную схему лечения атеросклероза, по-видимому, оправдано, особенно на ранних стадиях развития этого заболевания.

#### Средства, влияющие на высвобождение брадикинина, и его антагонисты

В последнее время рядом исследователей получены данные о том, что в случаях коронарной ишемии на экспериментальных моделях и у больных ИБС имеет место повышенное высвобождение брадикинина, что оказывает компенсаторный кардиопротекторный эффект [50]. Помимо антиишемического действия брадикинин стимулирует В<sub>2</sub>-рецепторы сосудистого эндотелия и тем самым способен индуцировать высвобождение им PGI<sub>2</sub> и эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF) [50]. Будучи по природе NO-радикалом, EDRF обладает действием, сходным во многом с эффектом нитратов: этот фактор обладает выраженной способностью купировать вазоспастические реакции и, кроме того, антитромботической активностью и способностью предотвращать свободнорадикальное окисление мембран клеток и липопротеидов [34].

Брадикинин имеет короткий период полураспада ( $\approx 15$  с) и метаболизируется в основном в кровотоке при участии дипептидилкарбоксипептидазы, известной также под названием ангиотензинконвертирующего энзима (ACE). Согласно данным как экспериментальных работ, так и результатам клинических наблюдений, применение ингибиторов ACE может потенцировать ангиокардиопротекторные эффекты брадикинина [57], при этом наиболее эффективными признаны современные высокоселективные ингибиторы ACE: эналаприл, рамиприл, периндоприл. Однако клиническая апробация ACE-ингибиторов у больных ИБС дала недостаточно определенные результаты. У больных, перенесших инфаркт миокарда, применение каптоприла (суточная доза — 75 мг) начиная с первого дня в течение 2 месяцев вызвало существенное уменьшение размеров очага некроза и улучшение восстановления функции левого желудочка [67]. В то же время у больных стабильной стенокардией может наблюдаться снижение толерантности к физической нагрузке. Причиной этому служит

возникновение «синдрома обкрадывания» в ответ на снижение перфузионного давления в коронарных артериях вследствие избыточной вазодилатации [39].

В клинике до настоящего времени широко применяется синтезированный в 1962 г. препарат пирикрат (пармидин). При экспериментальном атеросклерозе он оказывает выраженный превентивный эффект на эдематозную реакцию в артериальной стенке, уменьшает площадь липондоза и содержание ХС в аорте [79], повышает активность АТФ-азы, нуклеотидазы, гликолитических ферментов в атероматозных бляшках; при этом наблюдается замещение пенных клеток и некротических участков регенерированной гладкой мышцей, коллагеном и эластическими волокнами [80]. Помимо этого у пирикратата обнаружены антиагрегантные и фибринолитические свойства, способные нормализовывать процессы липопероксидации [1, 19]. Наибольшее применение этот препарат нашел у больных с атеросклеротическими поражениями периферических сосудов. Однако наличие у пирикратата выраженного антибрадикининового действия в связи с изложенными выше соображениями о кардиопротекторных эффектах брадикинина делает проблематичным использование препарата при коронарном атеросклерозе, особенно у больных с прогрессирующими и/или далеко зашедшими формами ИБС. Это подтверждают наблюдения о невысокой эффективности препарата у больных данной категории [14, 16].

#### Антиоксиданты

Высокая эффективность при лечении атеросклероза обнаружена у пробуккола (липомала), способного у больных гиперлипидемиями вызывать рассасывание ксантом и уменьшать атеросклеротические повреждения сосудов. Показано, что пробуккол снижает окисление ЛПНП и накопление в них перекисей, усиливает катаболизм липопротеидов, угнетает их захват макрофагами [83]. Любопытна сравнительная характеристика превентивного эффекта у больных гиперлипидемиями пробуккола с основными современными гиполипидемическими средствами — холестирамином, гемфиброзилом, безафибратом и ловастатином [92]. В группе больных, леченных пробукколом, отмечалось большее снижение частоты возникновения ИБС. Кроме того, пробуккол обычно хорошо переносится. Препарат может вызывать увеличение QT-интервала, что находит



соответствующие противопоказания. Нежелательной также считается способность пробуксировать снижать уровень ЛПВП, однако существует мнение, что это снижение на 70% происходит за счет ЛПВП фракции 2 и не сопровождается ухудшением оттока ХС из периферических тканей [44].

Хорошо известен антиоксидантный эффект  $\alpha$ -токоферола. Показано, что у больных атеросклерозом происходит снижение содержания этого витамина в крови. Имеется положительный опыт использования его у больных ИБС [17]. В результате пятилетнего циклического применения у больных атеросклерозом сочетания биоантиоксидантов —  $\alpha$ -токоферола, аскорбата, рутина и никотинамида (в виде аэрозольной) на 67% снижены обращаемость и в 3 раза связанные с атеросклерозом трудотери [6].

Интересными являются ангиопротекторные свойства некоторых флавоноидов. В клинической практике они нашли применение благодаря способности уменьшать проницаемость сосудистой стенки и увеличивать ее резистентность. Предполагается, что этот эффект обусловлен, во-первых, стабилизацией мембран сосудов под действием веществ флавоноидной структуры, во-вторых, их антиоксидантным действием. При введении спинного зонда в ткань сосудов методом ЭПР установлено, что мембранстабилизирующее действие этих соединений связано с процессом упорядочения липидов в мембранах и увеличением их текучести. Любопытным является тот факт, что сами флавоноиды, в частности кверцетин и миритин, обладают небольшим средством к липидам биомембран и весьма быстро подвергаются метаболитизации [11]. В этой связи описанные эффекты на биомембраны приписываются не столько исходным соединениям, сколько некоторым окисленным метаболитам флавоноидов — халконам [3]. Антиоксидантное действие флавоноидов обусловлено их способностью нейтрализовать активные формы кислорода, обрывая цепные свободнорадикальные реакции и образовывать комплексные соединения с ионами железа [10]. В процессах торможения атеросклеротических изменений в сосудистой стенке может оказаться благоприятной способностью флавоноидов стабилизировать лизосомальные мембраны, ингибировать  $\beta$ -глюкуронидазу и другие лизосомальные ферменты [63].

#### Антитромбоцитарные средства

Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Применение аспирина обосновывается его способностью необратимо ингибировать циклооксигеназу и тем самым приводить к снижению агрегационных свойств тромбоцитов и уменьшению продукции ими тромбогенных и митогенных факторов. Целесообразность использования аспирина для профилактики и лечения атеросклероза подтверждена многими исследователями. Так, в заключительном отчете по результатам проводившегося в США двойного «слепого» рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования сообщается, что у 11037 врачей, принимавших с профилактической целью аспирин (325 мг через день в течение 60 мес), была у лиц старше 50 лет [42]. На столько же процентов выявлено снижение частоты развития критических стадий облитерирую-

щего атеросклероза сосудов нижних конечностей, требующих оперативного вмешательства [48]. Аналогичные данные [43] приведены в отношении больных, перенесших инфаркт миокарда. Назначение таким больным старше 60 лет аспирина (30, 60, 1000 мг/сут в течение 2 лет) привело к достоверному уменьшению общей смертности и частоты возникновения повторных инфарктов с летальным исходом. Подчеркнута большая значимость профилактического эффекта низких доз (30 мг) аспирина при значительно меньшем побочном действии. Подтверждением этому служат результаты и недавно завершившегося шведского исследования SALT, в котором принимали участие 2035 больных стенокардией напряжения. Назначение им (параллельно с плацебо) аспирина (75 мг в день) привело к снижению на 32% смертности и на 35% частоты развития инфаркта миокарда. Тем не менее вопрос о целесообразности назначения с профилактической целью низких доз аспирина (от 20 до 100 мг) до сих пор остается открытым. Неполное ингибирование синтеза  $TXA_2$  тромбоцитами может нивелировать эффект приема низких доз аспирина. С этими соображениями согласуются результаты ультразвукового исследования, в рамках которого в течение 12 месяцев проводилось наблюдение за динамикой развития бляшек в сонной артерии у больных периферическим атеросклерозом, леченных аспирином в дозах, равных 50 и 900 мг в день. Атеросклероз сонных артерий развивался быстрее у тех больных, кто принимал аспирин в малой дозе [73]. В то же время индивидуальная чувствительность к аспирину может сильно различаться. 50% больных атеросклерозом вообще ареактивны к действию аспирина, у 10% же больных чувствительность к нему усилена значительно [2]. Все это требует индивидуального подбора профилактической дозы аспирина и соответствующего лабораторного контроля.

Антиагрегантный эффект другого известного антиагреганта дипиридамола (курантила) связана с его способностью ингибировать в тромбоцитах фосфодиэстеразу и способствовать таким образом увеличению содержания внутриклеточного цАМФ. В отличие от аспирина дипиридамолом помимо антиагрегационного действия способен блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену и уменьшать тем самым скопление тромбоцитов в области атеросклеротических бляшек [81]. Однако монотерапия дипиридамолом с профилактической целью у больных атеросклерозом представляется недостаточно результативной [35]. Более эффективен комбинированный прием аспирина с дипиридамолом [81].

В последние годы перечень дезагрегантов пополнен новым препаратом — тиклопидином. Механизм его действия связывают с ингибированием начальных стадий агрегации тромбоцитов путем нарушения связывания фибриногена и фактора Виллебранда с  $IIa/IIb$  рецепторами тромбоцитарных мембран [62]. По результатам итальянского многоцентрового исследования STAI, антитромботическая эффективность тиклопидина в некоторых случаях превосходит эффекты аспирина, в частности у больных церебральным атеросклерозом [86].

Весьма перспективным представляется ис-

пользование при наличии претромботических состояний на фоне атеросклероза селективных антагонистов тромбосанового рецептора и ингибиторов тромбосансинтетазы. Так, у 20 пациентов, страдающих нестабильной стенокардией, применение на фоне лечения изосорбида динитратом пикотамида внутрь по 300 мг в день в течение 5 дней позволило уменьшить число приступов стенокардии в среднем с 14 до 2 и сократить общее время ишемии миокарда (оцениваемое методом холтеровского мониторингирования) с 290 до 88 минут. Применение в качестве препарата сравнения аспирина (325 мг в день) показало отсутствие достоверных отличий в динамике заболевания по сравнению с контролем [78].

#### Прямые антикоагулянты

Антикоагулянтный эффект гепарина реализуется через взаимодействие с антитромбином III, который после этого приобретает способность связываться с активными сериновыми протеазами (тромбином, факторами IXa, Xa, XIa, XIIa), подавляя их активность и образование фибринового тромба. Кроме того, гепарин накапливается в клетках эндотелия, создавая в них концентрацию в 100 раз большую, чем в плазме крови, что придает поверхности эндотелия отрицательный заряд, отталкивающий тромбоциты и препятствующий их адгезии. Благодаря этому предупреждается и перекисное повреждение эндотелия [52]. Гепарин способен непосредственно защищать от свободных радикалов эндотелиальные клетки, освобождать супероксиддисмутазу из клеток в кровь, повышать ее активность, уменьшать секрецию миеопероксидазы и свободных радикалов нейтрофилами и снижать миграционную активность ГМК, выделенных из атеросклеротических бляшек человека [27]. Гепарин известен как незаменимое средство для коррекции претромботических состояний. Однако целесообразно его использовать и при стабильных состояниях в низких дозах для задержки прогрессирования атеросклеротического процесса [4, 15]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, длительное лечение гепарином сопровождается отчетливым уменьшением частоты реинфарктов и общей смертности [61]. Применяют его у больных атеросклерозом посредством электрофореза, сублингвально (по 1000 ЕД 3—6 раз в день), а также в виде аппликации диметилсульфоксида, который сам обладает потенциальным антиатеросклеротическим действием [24].

#### Иммуномодулирующие средства

В последние годы рядом исследователей была продемонстрирована возможность участия в процессах атерогенеза клеток иммунной системы. Одна из возможностей, приоритет в разработке которой принадлежит А. Н. Климову, состоит в том, что в ряде случаев у больных атеросклерозом происходит выработка клетками иммунной системы иммуноглобулинов класса G к апоВ-ЛП с образованием аутоиммунного комплекса ЛП-антитело (ЛП-АТ) [12]. Количество АТ к ЛПНП, выделенных из сыворотки крови методом аффинной хроматографии, у больных атеросклерозом было в 30 раз больше, чем у здоровых доноров [68]. Добавление этих АТ к культуре субинтимальных клеток аорты человека в 2,5 раза увеличивало поглощение этими клетками ЛПНП и сопровождалось внутриклеточ-

ным накоплением ЭХС [60, 68]. Показано, что атерогенность сыворотки может быть обусловлена высоким содержанием в ней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — ЛП-АТ; удаление этих комплексов приводит к частичной или полной потере сывороткой атерогенных свойств [12, 21]. Причиной подмеченного рядом авторов изменения реактивности клеток иммунной системы при атеросклерозе, по мнению Ю. М. Лопухина и др. [18], является развитие вторичного атеросклеротического иммунодефицита, проявляющегося прежде всего снижением супрессорных функций иммунной системы. Авторы считают, что генез вторичного иммунодефицита при атеросклерозе связан главным образом с накоплением ХС на мембранах клеток лимфоидного ряда. В результате нарушенного супрессорного контроля может наблюдаться развитие сенсibilизации к апоВ-ЛП, которое встречается у больных ИБС в 30—35% случаев [7, 20]. При исследованиях коронарных артерий, взятых у погибших больных с ИБС, обнаруживалось в случае сенсibilизации к ЛП отложение в сосудистой стенке в одних и тех же местах IgG, апоВ-ЛП и Сз-фракции комплекса, что можно рассматривать как фиксацию иммунных комплексов. В зонах повреждения эндотелия коронарных артерий была отмечена выраженная адгезия лимфоцитов. Эти данные позволили выделить нозологическую форму коронарного атеросклероза, при котором происходит развитие сенсibilизации к ЛП и нарушение функции супрессорных лимфоцитов [20]. Применение у таких больных на фоне общепринятой антиагрегантной терапии Т-активина в виде подкожных инъекций по 100 мкг в течение 12 дней привело к существенному улучшению гемодинамики, исчезновению сенсibilизации к апоВ-ЛП (у 13 из 15 больных), уменьшению частоты обнаружения в крови аутоиммунных комплексов с 83 до 61% (через 1,5—2 мес до 28%) [13]. Положительные результаты были получены также при использовании в комплексном лечении атеросклероза тималина и нуклеиновой кислоты [7, 8].

Изложенные выше данные экспериментальных и клинических исследований позволяют обозначить соответствующие основным атерогенным состояниям фармакотерапевтические направления лечения атеросклероза. Они состоят в применении гиполипидемических, ангиопротекторных (в том числе антиоксидантных), антитромбоцитарных, вазоактивных и иммунокорригирующих лекарственных средств. Во всех приведенных исследованиях достигалась эффективность лишь при постоянном многолетнем лечении атеросклероза. По нашему убеждению, необходимо составлять индивидуальную программу лечения конкретного пациента с учетом удельного веса того или иного атерогенного состояния.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева Г. Б., Ракита Д. Р., Узбекова Д. Г. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1990. — № 4. — С. 56—58.
2. Балуда В. П., Лакин К. М., Павлищук С. А. и др. // Кардиология. — 1981. — № 8. — С. 55—57.
3. Барабай В. А. Биологическое действие

растительных фенольных соединений.— Киев, 1976.

4. Богдаевский В. Ф. Коррекция функции внешнего и внутреннего дыхания, свертываемости крови и микроциркуляции у больных атеросклерозом: Автореф. дисс. ... д. м. н.— Казань, 1970.

5. Воскресенский О. Н. //Кардиология.— 1981.— № 6.— С. 118—123.

6. Воскресенский О. Н., Бобырев В. Н., Малик В. Б. //Врач. дело.— 1984.— Т. 8.— С. 4—10.

7. Ганджа Н. М. //Врач. дело.— 1987.— № 7. 1.— С. 42—44.

8. Глушко Л. В. //Казанский мед. ж.— 1991.— № 3.— С. 186—187.

9. Доклад экспертной группы: выявление, количественная оценка и терапия высокого уровня холестерина у взрослых. //В кн.: Лечение гиперлипидемий: рекомендации для врачей. //MSD Merck Sharp Dohme Chibret.— Швейцария, 1990.

10. Дорожко А. И., Бродский А. В., Афанасьев Н. Б. //Биохимия.— 1988.— Т. 10.— С. 1660—1666.

11. Иванов Л. В., Хаджай Я. И., Кошелева Л. П. и др. //Хим.-фарм. журн.— 1992.— Т. 2.— С. 20—23.

12. Иммунореактивность и атеросклероз. //Под ред. Климова А. Н.— Л., 1986.

13. Климов А. Н., Денисенко А. Д. //Успехи совр. биол.— 1988.— Т. 106.— С. 279—289.

14. Козловский В. И. //Здравоохран. Белоруссии.— 1992.— № 1.— С. 63—65.

15. Красноперов Ф. Т. Проблемы кардиологии и нефрологии.— Казань, 1973.

16. Кулес В. Г., Машковский М. Д., Пасхина Т. С. //Кардиология.— 1978.— № 10.— С. 61—68.

17. Левченко В. А., Герелюс Н. И., Сердюк Н. Н. и др. //Кардиология.— 1989.— № 6.— С. 25—28.

18. Лопухин Ю. М., Азизова О. А., Маркин С. С. и др. //Вестн. АМН СССР.— 1989.— № 3.— С. 3—10.

19. Машковский М. Д., Лакин К. М., Овнатанович М. С. и др. //Бюлл. экспер. биол.— 1976.— № 3.— С. 322—324.

20. Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Огурцев Р. П. и др. //Арх. патол.— 1988.— № 8.— С. 13—20.

21. Тертов В. В., Качаров А. Г., Орехов А. Н. //Кардиология.— 1989.— № 8.— С. 35—37.

22. Томпсон/Руководство по гиперлипидемии. //MSD Merck Sharp Dohme Chibret.— Швейцария, 1990.

23. Юнусов Р. В. //Казанский мед. ж.— 1977.— № 3.— С. 60—63.

24. Aberg M. P., Ferrer P., Ondetti M. e. a. //Пат. 5061694 США, МКИ А61К31/40, А61К31/66; Inc-N426139; Заявл. 23.10.1989; Опубл. 29.10.1991; НКИ 514/19.

25. Absher M. P., Baldor L., Warshaw D. M. //J. Cardiovasc. Pharmacol. Suppl. 12.— 1988.— № 4.— P. 104—112.

26. Acopov S. E., Orekhov A. N., Tertov V. V. e. a. //Atherosclerosis.— 1988.— Vol. 72.— P. 245—253.

27. Bauriedel G., Ganesh S., Heimerl J. e. a. //Vasa.— 1991.— Vol. 33.— P. 148.

28. Betz E. //Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1988.— Vol. 522.— P. 399—407.

29. Betz E., Hammerle H., Strohschneider T. e. a. //Res. Exp. Med.— 1985.— Vol. 185.— P. 325—342.

30. Blankenhorn D. H., Nessim S. A., Johnson R. L. e. a. //J.A.M.A. 1987.— Vol. 257.— P. 3233—3240.

31. Block L. N., Emmons L. R., Vogt E. e. a. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol. 86.— P. 2388—2396.

32. Boden W. E. //Munch. Med. Wochenschr.— 1991.— № 14.— P. 217—223.

33. Brown B. G., Bolson E. L., Dodge H. T. //Arteriosclerosis.— 1982.— Vol. 2.— P. 2—15.

34. Braucudorfer K., Richard J. M., Rice-Evans K. //Biochem. Soc. Trans.— 1990.— Vol. 18.— P. 1061—1063.

35. Cairns J. A., Gent M., Singer J. e. a. //New Engl. J. Med. 1985.— Vol. 313.— P. 1369—1375.

36. Canner P. L., Berge K. G., Wenger N. K. e. a. //J. Am. Coll. Cardiol.— 1986.— Vol. 8.— P. 1245—1255.

37. Carlson L. A., Rosenhamer G. //Acta Med. Scand.— 1988.— Vol. 223.— P. 405—418.

38. Cheung W. T., Shi M. M., Young J. D. e. a. //Biochem. Pharmacol.— 1987.— Vol. 36.— P. 2183—2190.

39. Cleland J. G. F., Handerson E., McLennan e. a. //J. Amer. Coll. Cardiol.— 1991.— Vol. 17.— P. 733—739.

40. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the danish verapamil infarction trial II-DAVIT). //Amer. J. Cardiol.— 1990.— Vol. 66.— P. 779—785.

41. Etingin O. R., Hajjar D. I. //Circ. Res.— 1990.— Vol. 66.— P. 185—192.

42. Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. //N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 129—135.

43. Forster W. //Prostagland. Leucotrienes and Essent. Fatty Acids.— 1991.— Vol. 44.— P. 159—169.

44. Franceschini G., Calabresi L., Chiesa G. //Pharmacol. Res.— 1989.— Vol. 21.— P. 113—114.

45. Frick M. N., Elo O., Haara K. e. a. //N. Engl. Med. 1987.— Vol. 317.— P. 1237—1245.

46. Fritschka E., Kribben A., Distler A. e. a. //J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1981.— N. 9.— P. 985—991.

47. Ginsburg G. S., Safran Ch., Pasternak R. C. //Amer. J. Cardiol.— 1991.— Vol. 68.— P. 187—192.

48. Goldhaber S. Z., Manson J. E., Stampfer M. J. e. a. //Lancet.— 1992.— N 8812.— P. 143—145.

49. Gueniot Ch. //J. Int. Med.— 1993.— N 259.— P. 17—19.

50. Hashimoto K., Hirose M., Furukawa S. e. a. //Jap. Heart. J. 1977.— Vol. 18.— P. 679—689.

51. Herbet L. G., Erve Y., Rhodes D. G. //J. Mol. Cell. Cardiol.— 1989.— Vol. 21.— P. 187—195.

52. Hiebert L., Liu Ji-min //Atherosclerosis.— 1990.— Vol. 83.— P. 47—51.

53. Hjermann I., Holme I., Velve B. K. e. a. //Lancet.— 1981.— P. 1303—1310.



54. Janero D. R., Burghardt B., Lopez R.// Biochem.—Pharmacol.—1988.—Vol. 37.—P. 4197—4203.
55. Johnsson H.//Thromb. Res.—1981.—Vol. 21.—P. 523—529.
56. Kiyomoto A., Sasaki J., Odavara A. e. a.//Circ. Res.—1983.—Vol. 52.—P. 115—118.
57. Linz W., Martorana P. A., Grotzsch H. e. a.//Drug Dev. Res.—1990.—Vol. 19.—P. 393—408.
58. Lipid Research Clinics Program.// J.A.M.A.—1984.—Vol. 251.—P. 351—364.
59. Lipid Research Clinics Program.// J.A.M.A.—1986.—Vol. 251.—P. 365—374.
60. Lopes-Virella M. F., Virella G.//Hypercholesterolemia, Hypocholesterolemia, Hypertriglyceridemia, in vivo Kinetics: Proc. Sth. Int. Collog. Atherosclerosis, Brussels, March 14—16, 1990.—New-York.—London.—1991.—P. 383—392.
61. Lotto A., Colombo A., Talarico G. e. a.//Hemostasis.—1990.—Vol. 20., Suppl. 1.—P. 132—141.
62. McTavish D., Faulds D., Goa K. L.// Drugs.—1990.—Vol. 40.—P. 238—259.
63. Morin R. J., Zemplenvit T., Peng S. K.// Pharmac. Ther.—Vol. 32.—P. 237—283.
64. Munro J. M., Cotran R. S.//Laboratory Invest.—1988.—Vol. 58.—P. 249—260.
65. Nakao J., Ooyama T., Chang W. C. e. a.//Atherosclerosis.—1988.—Vol. 72.—P. 213—221.
66. Nomoto A., Hirosumi J., Sekuguchi C. e. a.//Atherosclerosis.—1987.—Vol. 64.—P. 255—261.
67. Oldroyd J. G., Pie M., Ray S. G. e. a.// Amer. J. Cardiol.—1991.—Vol. 68.—P. 713—718.
68. Orekhov A. N., Kalenich O. S., Tertov V. V. e. a.//Int. J. Tissue React.—1991.—Vol. 13.—P. 233—236.
69. Orekhov A. N., Tertov V. V., Khashimov K. A. e. a.//J. Hypertens.—1986.—N 4.—P. 153—160.
70. Paoletti R.//Hypertention and old age: vascular protection metabolic preservation and wellbein.—Review of a workshop held during the International Forum for the Evaluation of Cardiovascular Care.—Monte Carlo, 22—25 January, 1992.—Excerpta Med.—1992.—P. 4—5.
71. Pennington J. E., Kemmerich B., Kazanjian P. H. e. a.//J. Lab. Clin. Med.—1986.—Vol. 108.—P. 44—52.
72. Rampe D., Triggie D. J.//Trends Pharmacol. Sci.—1986.—N. 11.—P. 461—467.
73. Ranke C., Creutzig A., Hecker H. e. a.// Vase.—1992.—N 35.—P. 143—146.
74. Report from the committee of principal investigators//Br. Heart J.—1978.—Vol. 40.—P. 1069—1118.
75. Rosenfeld E.//Circulation.—1991.—Vol. 83.—P. 2137—2140.
76. Ross R.//New Engl. J. Med.—1976.—Vol. 314.—P. 488—499.
77. Schmitz G., Robenek H., Beuck M. e. a.// Arteriosclerosis.—1988.—N 8.—P. 46—53.
78. Sernery G. G. N., Gensini G. F., Poggesi L. e. a.//Atherosclerosis peripheral arterial disease. New trends in cardiovascular therapy. 2nd International Joint Workshop Organized by I. A. S. A. C. O.—Monte-Carlo, January 28—30, 1993.
79. Shimamoto T.//Acta Pathol. Jap.—1969.—Vol. 19.—P. 15.
80. Shimamoto T., Atsuni T., Jamasita S. e. a.//Amer. Heart J.—1970.—Vol. 79.—P. 5.
81. Sizinger H., O'Crady J., Fitscha P.//J. Int. Med. Res.—1988.—Vol. 16.—P. 39—41.
82. Stein O., Leitersdorf E., Stein Y.//Arteriosclerosis.—1985.—N. 5.—P. 35—44.
83. Steinberg D.//Am. J. Cardiol.—1986.—Vol. 57.—P. 16H—21H.
84. Stasch J. P., Kazda//J. Cardiol. Pharmacol.—1989.—Vol. 13.—P. 561—568.
85. Stroschneider T., Betz E.//Atherosclerosis.—1989.—Vol. 75.—P. 135—142.
86. Sylvie R., Miller A., Forgan S.//Pharmacotherapy.—1991.—Vol. 11.—P. 317—327.
87. Tedgui A., Chiron B., Curmi P.//Arteriosclerosis.—1987.—N 7.—P. 80—87.
88. Van Houtte P. M.//Ann. N. Y. Acad. Sci.—1988.—Vol. 522.—P. 380—388.
89. Van Valen R. G., Deacon R. W., Farley C. e. a.//Fed. Proc.—1985.—Vol. 44.—P. 737—745.
90. Weinstein D. B., Heider J.//Am. Cardiol.—1987.—Vol. 59.—P. 163B—173B.
91. Wissler R. W.//Amer. J. Med.—1991.—Vol. 91.—P. 3—9.
92. Yuichiro G.//Asian Med. J.—1989.—Vol. 32.—P. 191—197.

Поступила 18.01.94.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.24—072.7—053.6

**В. М. Андреев, А. Г. Латыпов, Н. В. Ша-  
тунова, Н. Е. Бурба, С. Н. Прокопьева,  
М. М. Мангушева (Казань). Состояние функ-  
ции внешнего дыхания у подростков.**

Истоки хронических неспецифических заболеваний легких — болезни респираторной системы, перенесенные в детском и подростковом возрасте. При разработке мероприятий по оздоровлению и предупреждению заболеваний бронхолегочной системы у подростков необходимы данные о ее функциональном состоянии.

Функциональное состояние респираторной системы изучено у учащихся школ № 99, 102,

122 Московского района г. Казани. Обследован 681 подросток: 348 (51,1%) мальчиков и 333 (48,9%) девочки. В возрасте 13 лет было 107 (15,7%) детей, 14—222 (32,6%), 15—185 (27,2%), 16—147 (21,6%) и 17—20 (2,9%).

В протокол обследования, помимо анкетных данных, вносили жалобы, сведения об аллергологическом статусе, перенесенных болезнях, вредных привычках (курение), результаты объективного исследования и показатели внешнего дыхания. Осмотр школьников проводила бригада врачей. Инструментальное исследование состояния респираторной системы было проведено с помощью автоматического пневмотахометра «Этон 01». Программа прибора предусматривала должные вели-