

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЛИЯНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

В. П. Тихонов, Э. У. Умурзаков, М. Е. Стаценко, Ф. А. Немчук

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей (зав.— проф. В. П. Тихонов)
Волгоградского медицинского института

Блокаторы бета-адренергических рецепторов широко применяются при лечении гипертонической болезни [1, 6, 12]. Однако в последние годы появились сообщения об их неблагоприятном влиянии на обмен липидов — увеличение триглицеридов, в меньшей степени холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [7, 13]. В то же время ряд авторов таких результатов не отмечали [11]. Разноречивость данных объясняется прежде всего неоднородностью больных гипертонической болезнью, хотя анализ литературных источников [2, 7, 13] свидетельствует о том, что у части больных гипертонической болезнью уровень липидов и атерогенных липопротеидов может повышаться при длительном лечении пропранололом. Однако задача заключается не в бесконечном уточнении этих фактов, а в выяснении клинического значения случаев увеличения (пусть даже редких) уровня липидов и липопротеидов крови при лечении бета-адреноблокаторами. Поскольку гипотензивный эффект при лечении бета-адреноблокаторами обеспечивается независимо от их влияния на липидный обмен, следует ли считаться с данными явлениями практическому врачу или ими можно пренебречь?

Мы поставили цель изучить действие бета-адреноблокаторов — обзидана и вискенна — на липиды и липопротеиды сыворотки крови в зависимости от клинических и гемодинамических вариантов гипертонической болезни, а также уточнить тактику их применения.

Бета-адреноблокаторами лечили 37 больных (обзиданом — 18, вискенном — 19). Уровень липидов и липопротеидов исследовали в сыворотке крови до лечения, на 7—9, 14—18 и 30—35-й день приема препарата (обзидана — в количестве 80—120 мг, вискенна — 10—15 мг). Уровень холестерина определяли по методу Илька, триглицеридов — с помощью набора реактивов фирмы «Лаксма» (ЧССР), альфа-холестерина — в супернатанте после предварительного осаждения пре-бета-липопротеидов и бета-липопротеидов гепарином в присутствии ионов марганца [9]. Уровень бета-холестерина рассчитывали по формуле: бета-ХС = $X_{\text{общ.}} - \left(\frac{TG}{5} + \text{альфа-ХС} \right)$. Диск-

электрофорез липопротеидов проводили в трехслойном полиакриламидном геле [10].

Изменения уровня липидов и липопротеидов сыворотки крови в различные сроки лечения бета-адреноблокаторами отражены в табл. 1. Как видно по данным таблицы, прием обзидана мало влияет на уровень холестерина, повышая его лишь на 30—35-й день лечения у отдельных больных ($P > 0,05$). Содержание альфа-холестерина не изменялось. Концентрация триглицеридов закономерно возрастала уже в ранние сроки приема препарата и оставалась на высоком уровне в течение всего срока лечения ($P < 0,05$). Уровень ЛПНП увеличивался лишь в отдельных случаях ($P > 0,05$). В спектре альфа-липопротеидов имела тенденция к снижению ЛПВП₂, с которыми ряд авторов связывают противотерогенное действие [8, 10].

При лечении пиндололом изменений в уровне липидов сыворотки крови не отмечалось, имела тенденция к снижению ЛПНП и к увеличению ЛПВП₂.

Значительный интерес представляет анализ влияния бета-адреноблокаторов на число полос пре-бета-липопротеидов, к которым мы относили все фракции, более медленные, чем основная полоса бета-липопротеидов (Lp(a), ремнанты и истинные пре-бета-липопротеиды). Из 18 больных, леченных обзиданом, число этих полос увеличилось у 12, уменьшилось — у 2, осталось без изменений — у 4. Всего у 18 больных до лечения определялось 25 полос пре-бета-липопротеидов, после лечения их стало 40.

При лечении вискенном были получены следующие данные: увеличение числа полос пре-бета-липопротеидов отмечено у 2 из 19 больных. Всего до лечения у 19 больных было 40 таких полос, после лечения осталось 24.

Таким образом, наши данные соответствуют результатам большинства уже проведенных исследований, свидетельствуют об отрицательном влиянии на липидный обмен лечения обзиданом и об отсутствии такого влияния при лечении вискенном. Наиболее удовлетворительно объяснение влияния обзидана (пропранолола) на уровень липидов и липопротеидов сыворотки крови дает гипотеза, согласно которой угнетение липопротеидлипазы обусловлено преимущественной альфа-адренергической стимуляцией

Влияние бета-адреноблокаторов на уровень липидов и липопротеидов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью

Показатели	До лечения ($M \pm m$)	Через 7—9 дней	Через 14—18 дней	Через 30—35 дней
Лечение обзиданом ($n=18$)				
ХС, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,2$
ТГ, ммоль/л	$2,8 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,4^*$	$3,8 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,3$
Альфа-ХС, ммоль/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
Бета-ХС, ммоль/л	$4,1 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3$
ЛПНП+ЛПОНП, ммоль/л	$7,2 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,5^*$	$8,3 \pm 0,5^*$	$7,4 \pm 0,4$
ЛПНП, %	$36,7 \pm 1,6$	$42,4 \pm 2,6$	$42,6 \pm 3,0$	$44,4 \pm 3,0^*$
ЛПВП ₂ , %	$27,8 \pm 2,6$	$25,0 \pm 2,2$	$24,9 \pm 2,5$	$22,8 \pm 3,0$
ЛПВП ₃ , %	$35,5 \pm 2,5$	$32,6 \pm 0,9$	$32,5 \pm 1,4$	$32,8 \pm 2,0$
Лечение вискеном ($n=19$)				
ХС, ммоль/л	$5,8 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$
ТГ, ммоль/л	$2,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$
Альфа-ХС, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
Бета-ХС, ммоль/л	$4,1 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$
ЛПНП+ЛПОНП, ммоль/л	$6,8 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$
ЛПНП, %	$37,3 \pm 2,2$	$34,2 \pm 2,6$	$33,3 \pm 2,0$	$34,8 \pm 2,4$
ЛПВП ₂ , %	$27,9 \pm 2,8$	$31,2 \pm 2,4$	$31,6 \pm 1,7$	$32,6 \pm 2,4$
ЛПВП ₃ , %	$34,8 \pm 2,0$	$34,6 \pm 1,5$	$35,1 \pm 2,3$	$32,5 \pm 1,6$

Примечание. * $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2

Изменение показателей центральной и регионарной гемодинамики у больных гипертонической болезнью под влиянием терапии бета-адреноблокаторами ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД среднее, кПа	$14,3 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,3^*$	$16,0 \pm 0,2$	$14,3 \pm 0,3^*$
ЧСС, мин	$78,2 \pm 4,6$	$67,0 \pm 2,8^*$	$78,1 \pm 4,4$	$69,1 \pm 3,1^*$
СИ, л · с ⁻¹ · м ⁻²	$0,065 \pm 0,004$	$0,058 \pm 0,003$	$0,058 \pm 0,004$	$0,043 \pm 0,003^*$
УПСС, кПа · с · л ⁻¹	$223,8 \pm 9,4$	$209,5 \pm 9,6$	$292,1 \pm 20,4$	$390,0 \pm 55,3^*$
РИ голени, усл. ед.	$1,0 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1^*$
АЧП голени, усл. ед.	$1,4 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1^*$	$1,6 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^*$
ДКИ голени, %	$71,4 \pm 1,8$	$67,0 \pm 0,9^*$	$66,7 \pm 2,6$	$69,0 \pm 1,5^*$
ДСИ голени, %	$72,3 \pm 1,9$	$69,9 \pm 2,4$	$69,7 \pm 2,4$	$70,5 \pm 1,7$

Примечание. * $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

[13]. К сожалению, выявленная разница во влиянии обзидана и вискена на содержание сывороточных липидов не всегда может быть использована врачом при выборе гипотензивного препарата, поскольку по клинической эффективности вискен значительно уступает обзидану, и последний далеко не всегда можно заменить вискеном, эффективным в более легких случаях гипертонической болезни. Поэтому весьма актуальной задачей остается уточнение показаний для назначения обзидана (пропранолола) больным гипертонической болезнью с учетом его влияния на липидный обмен; кроме того, важно раскрыть клиническое значение такого влияния.

С этой целью у 18 больных были сопоставлены течение болезни, ее гемодинамический профиль с изменением уровня липидов и липопротеидов на фоне приема бета-

адреноблокаторов (табл. 2). По характеру изменений уровня липидов и липопротеидов сыворотки крови все больные были разделены на две группы. У больных 1-й группы (6 чел.) в ходе лечения бета-адреноблокаторами уменьшился уровень липидов, во 2-й группе (12), наоборот, увеличился. Средний возраст больных 1-й группы — 29,2 года, 2-й — 48,3 года. У всех пациентов 1-й группы имели место явления симпатикотонии; у 3 больных 2-й группы сопутствующим заболеванием была ишемическая болезнь сердца, у 8 — ожирение II—III степени. Полученные данные обработаны статистически с использованием параметрических и непараметрических критериев достоверности. При этом более выраженный гипотензивный эффект был установлен у больных 1-й группы. Так, в 1-й группе среднее АД снизилось на 15,7%, во 2-й — только на 10,8% от исходного уровня, причем у ряда больных

АД не было стабильно сниженным, то есть отмечалось его колебание.

При лечении бета-адреноблокаторами у больных наблюдалось достоверное урежение частоты сердечных сокращений: в 1-й группе по сравнению с исходными показателями — на 14,3%, во 2-й — на 11,5%.

Изменения величины сердечного индекса, характеризующего насосную функцию и сократительную способность миокарда, до лечения по группам существенно не различались, однако после лечения резко разошлись: у больных 1-й группы данный показатель снизился лишь на 10,5%, во 2-й — на 25,9%. Это привело к тому, что преобладающим типом кровообращения у больных 2-й группы стал гипокINETический вариант гемодинамики.

Необходимо подчеркнуть, что в процессе лечения бета-адреноблокаторами удельное периферическое сопротивление сосудов у больных 1-й группы имело тенденцию к снижению (уменьшилось в среднем на 6,4%), тогда как во 2-й группе оно повысилось на 33,5%, что было связано с рефлекторной вазоконстрикцией, реализуемой через сосудистые альфа-адренорецепторы в ответ на уменьшение сердечного выброса крови.

При изучении регионарного кровообращения (голеней) исходно выявлены в среднем нормальные величины интенсивности кровотока исследуемой области и незначительно повышенные значения тонуса сосудов голеней. Изменения периферической гемодинамики в процессе лечения были неоднозначными, тем не менее определялась тенденция к снижению тонуса сосудов голеней у больных 1-й группы (в среднем на 6,2%) и к повышению тонуса сосудов во 2-й группе (в среднем на 3,4%).

При анализе данных двух групп обращает на себя внимание отсутствие статистически достоверных различий в исходном уровне липидов и липопротеидов сыворотки крови. В то же время существенные различия отмечались в уровне липидов и липопротеидов при терапии бета-адреноблокаторами. Так, уровень триглицеридов, бета-липопротеидов, ЛПНП снизился в процессе лечения в 1-й группе соответственно на 5,5%, 5,8%, 16,5%, тогда как во 2-й группе увеличился соответственно на 23,7%, 12,5%, 8,1%; кроме того, и уровень холестерина у больных 1-й группы возрос всего на 3,9%, во 2-й — на 10,7%. Одновременно была выявлена статистически значимая разница между 1 и 2-й группами по частоте увеличения уровня триглицеридов и ЛПНП что свидетельствовало о неблагоприятном влиянии изучаемых бета-адреноблокаторов на липидный обмен у больных 2-й группы.

Итак, согласно результатам исследования, наиболее существенное отличие двух групп больных заключается в следующем: при росте содержания липидов и липопротеидов

сыворотки крови, главным образом триглицеридов (2-я группа), на фоне гипотензивной терапии бета-адреноблокаторами одновременно выявлялись неблагоприятные сдвиги в липидном обмене и в гемодинамических параметрах, а именно: значительное снижение сердечного выброса, рост периферического сопротивления сосудов. Следовательно, у этих больных лечение бета-адреноблокаторами было неадекватным, и данные препараты надо было заменить другими лекарственными средствами. Наоборот, при благоприятных сдвигах в липидном обмене под влиянием бета-адреноблокаторов (1-я группа) наблюдался хороший клинический и гемодинамический эффект лечения.

Взаимосвязь между гемодинамическими показателями и содержанием липидов и липопротеидов сыворотки крови интенсивно изучается [3, 4]. Так, была выявлена прямая корреляция между содержанием триглицеридов сыворотки крови и периферическим сопротивлением сосудов, а также обратная связь между уровнем триглицеридов и сердечным индексом [5], что свидетельствовало о влиянии триглицеридов на центральную гемодинамику, обусловленном, по-видимому, снижением вязкости крови. Отсюда не вызывает сомнений наличие связи между уровнем липидов, липопротеидов сыворотки крови и гемодинамическими параметрами. Однако, по нашему мнению, первично изменяются гемодинамические показатели и лишь затем содержание липидов и липопротеидов сыворотки крови.

Следовательно, назначение бета-адреноблокаторов при лечении гипертонической болезни требует строгих показаний. Они эффективны при гиперadrenergической форме гипертонической болезни, наличии симпатикотонии, гиперкинетическом варианте кровообращения. В таких случаях лечение ими адекватно и роста липидов не наблюдается. У больных с гипокINETическим типом или при его возникновении на фоне неадекватного лечения данными препаратами терапия ими противопоказана. Поэтому у больных гипертонической болезнью следует констатировать не столько отрицательные моменты влияния бета-адреноблокаторов на липидный обмен, сколько отрицательный эффект неадекватного их применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Богословский Б. А. // Тер. арх. — 1982. — № 3. — С. 134—146.
2. Ван Брумелен П. // Тер. арх. — 1986. — № 5. — С. 101—104.
3. Дудаев В. А., Дюков И. В., Андреев Э. Ф. и др. // Кардиология. — 1986. — № 12. — С. 55—60.
4. Ильина Г. Н. // Тер. арх. — 1986. — № 1. — С. 22—25.
5. Липовецкий Б. М., Плавинская С. И., Константинов В. О. // Тер. арх. — 1984. — № 12. — С. 10—13.

6. Михайлов А. А. //Клин. мед.—1986.— № 1.— С. 136—144.
7. Оганов Р. Г., Метелица В. Н. //Медицинская профилактика ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.— М., Медицина, 1985.
8. Перова Н. В., Герасимова Е. Н., Полеский В. А. //Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.— 1979.— № 2.— С. 55—60.
9. Титов В. И., Бренер Е. Д., Халтаев Н. Г. и др. //Лаб. дело.— 1979.— № 1.— С. 36—41.
10. Тихонов В. П., Манжосов А. Н. //Тер.

арх.— 1978.— № 12.— С. 28—33.

11. Филагова Н. П., Островская Т. П., Илюшина И. П. и др. //Тер. арх.— 1986.— № 1.— С. 60—65.

12. Эрина Е. В., Чарыев Х. Э. //Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.— 1983.— № 2.— С. 26—34.

13. Day I. L., Metcalfe I., Simpson C. N. //Brit. Med. J.—1982.— 6323.— P. 1145—1148.

14. Garroff H., Simon K., Ehnholm C. //Acta path. microbiol. scand.— 1970.— Vol. 78.— P. 253—259.

Поступила 31.05.88.

УДК 617.713—001.4—08:612.112.31

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИБРОНЕКТИНА И ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Д. М. Зубаиров, И. В. Брикман, О. Д. Зинкевич, Р. И. Литвинов, С. И. Ибадова, Р. Т. Исаева, А. Ф. Харрасов, Н. А. Сафина, Г. А. Ермолин, В. Э. Котелянский, Е. Е. Ефремов, Е. В. Арзамасцев

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (директор — доц. И. З. Мухутдинов) МЗ РСФСР, Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца (директор — проф. Э. В. Егорова), Институт экспериментальной кардиологии (директор — академик АМН СССР В. Н. Смирнов) ВКНЦ АМН СССР

Актуальность поиска средств, ускоряющих заживление роговицы после ее случайных и операционных повреждений, очевидна. В последние годы, наряду с физическими факторами, некоторыми природными и синтетическими веществами, в числе наиболее перспективных лечебных препаратов оказался фибронектин. Он представляет собой адгезивный белок соединительной ткани, участвующий в прикреплении клеток к фибриллярным субстратам, формированию коллагеновых волокон и межклеточного вещества. Фибронектин и его фрагменты обладают хемотаксической активностью и способны ускорять реакции фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами, выступая в качестве неспецифического опсонина по отношению ко многим экзо- и эндогенным патологическим микрочастицам. Одна из форм данного белка, называемая плазменным фибронектином, присутствует в крови и имеет много общих биологических свойств с тканевым фибронектином.

Влияние фибронектина на заживление роговицы является частным случаем стимулирующего действия этого гликопротеина на репарацию тканей. Его участие в заживлении роговицы обеспечивают следующие специфические биологические функции: «сцепление» эпителия роговицы с боуеновой мембраной [3, 4]; адгезия и ускорение миграции эпителия по обнаженной строме [3, 5], свойства фактора роста [2, 9]; контроль дифференцировки роговичного эпителия и нормализация функции эпителиальных клеток [6, 7]. Известно также, что дефицит фибронек-

тина или его разрушение на стромальной поверхности роговицы играют важную роль в патогенезе персистирующих эпителиальных дефектов роговицы [1, 8].

Изложенные выше факты послужили основанием для разработки лекарственного препарата фибронектина в виде глазных капель, не имеющего аналога в мире. Сырьем для выделения фибронектина явилась плазма крови доноров. Препарат был изготовлен по разработанной нами оригинальной технологии, основанной на принципах сорбционной хроматографии. Для получения экспериментально-производственных серий препарата на предприятии по производству вакцин Казанского НИИЭМ была создана технологическая линия для выделения фибронектина, в которой сочетаются элементы реакторной техники и колоночной хроматографии. Лекарственная форма препарата позволяет хранить его в бытовом холодильнике в течение двух лет без потери биологической активности и изменения физико-химических свойств. Разработаны методы серийного контроля качества препарата на промежуточных стадиях производства и на этапе получения конечного продукта. Препарат стерилен, годен к употреблению без каких-либо предварительных манипуляций. По результатам проведенных фармакологических испытаний препарат малотоксичен и не оказывает вредного или побочного действия.

В настоящей работе представлены материалы изучения специфической активности препарата фибронектина при лечении повреждений роговицы в эксперименте.