

коррекции // Материалы V конгресса международной ассоциации морфологов/Морфология 2000.-С.120.

31. Жакипова А.А. Морфологическая характеристика тимуса при врожденном сифилисе в раннем неонатальном периоде // Вопросы морфологии и клиники, Алматы.-2002.-В.8.-С.249-251.

32. Стельмах И.А. Формирование ретикуло-эпителиальной стромы эмбрионального тимуса белых крыс // Материалы V конгресса международной ассоциации морфологов // Морфология, 2000.с.115

33. Жакипова А.А. Возрастные особенности структуры тимуса новорожденных с врожденными пороками развития в раннем неонатальном периоде // Вопросы морфологии и клиники, Алматы, 2002,В.8, С. 252-254.

34. Агеева В.А. и Самусев Р.П. Соотношение коркового и мозгового вещества тимуса в перинатальном периоде онтогенеза // Материалы V

конгресса международной ассоциации морфологов // Морфология, 2000.с.10.

35. Селезнев С.Б. Основные направления эволюции органов иммунной системы позвоночных // Материалы V конгресса международной ассоциации морфологов. Морфология, 2000.-с.108.

36. Овченков В.С., Кульпина Е.В. Формирование и возрастные изменения телец тимуса у человека // Материалы V конгресса международной ассоциации морфологов // Морфология, 2000.с.88

37. Пругло Ю.В., Муканов К.Н. Оценка результатов морфологического исследования вилочковой железы в условиях патологии // Метод.рекомен.-Алматы, 1988, 22с.

38. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов.- Киев: Наукова Думка, 1991.-242с.

Айырша безінің қалыпты жағдайдағы құрылымдық-функционалды ұйымдастырылуы

Е.Ж. Бекмухамбетов, Ж.Е. Көмекбай, Т.Ж. Умбетов, Г.Д. Султанова, М.С. Жайлыбаев

Жұмыста екі түрлі эпителиоретикулярлы және лимфоидты клеткадан тұратын айырша безінің құрылымы жазылған. Тимус бөлікшелерінің функционалды аймақтарының әртүрлі жіктелісі берілген. Айырша безінің құрсақ ішілік дамудың төртінші аптасынан бастап даму мерзімдері толықтай көрсетілген.

Structural and functional organization of thymus gland in norm

E.J. Bekmukhambetov, J.E. Komekbay, T.J. Umbetov, G.D. Sultanova, M.S. Zhailybayev

The structure of thymus gland, consisting of two types cells: epithelioreticular and lymphoid, is described in this work. Various classifications of functional zones of thymus lobe are given. The period of development of thymus gland from its laying week of intrauterine development to the birth are described in detail.

УДК 616.12-008.331.1-08

АНТИАГРЕГАНТТЫ ПРЕПАРАТТАРҒА ТӨЗІМДІЛІК МЕХАНИЗМДЕРІНІҢ МАҢЫЗЫ ЖӘНЕ ОНЫ ЖОЮ ЖОЛДАРЫ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Ш.Т. Жукушева

Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті

Әр түрлі дәрінің антитромбоцитті тиімділігі әр адамдарда бірдей болмайды. АСК (ацетилсалицил қышқылы) және клопидогрелмен емдеуде сау және науқас адамдар арасында құжатты өзгешелік болуы лабораториялық бағалауда тіркелген. Кейбір науқастарда антиагрегантты дәрілік заттардың бекітуші қасиеті тромбоциттердің агрегациясы қатынасына минимальды болады немесе уақыт келе жоғалады.

АСК-на төзімділіктің себебі болып науқастардың АСК қолдану тәртібін дұрыс сақтамағанда, сонымен қатар толық емес мөлшерлі АСК тағайындағанда, төмен сорғыштық және АСК ішекте еритін түрін қолданғанда болады.

АСК-ның қорғаныш қабатты таблеткасында антитромбоцитарлық қасиеті ерітілген түрге қарағанда әлсіз болады. Ол дәрігер Сохтың көзқарасы бойынша АСК-ға төзімділіктің бір себебі болып табылады: зерттеуде дәрілік заттардың аз мөлшерін (75 мг күніне) қабылдаған науқастардың 1/3 бөлігінде кездескен [1]. Әсіресе ол семіз адамдарда жиі кездеседі, оларда төмен мөлшерлі қорғаныш қабатты АСК қолдану 40 %-ға дейін теріс нәтиже берген.

АСК ерігіштік түрінің артықтығы 75 мг/күнгі мөлшерінде олардың 95%-ы В2 тромбоксанның (ТХВ2) үю белсенділігін басады және тромбоциттердің

агрегациясын белсенді түрде бөгейді. Ал, ең жиі қолданатын таблетка түріндегі АСК асқазанда емес тоқ ішекте сінеді және қорғаныш қабаты АСК-ң антиагрегантты оң нәтижелігін әлсіреткен [2].

Таблетка түріндегі АСК-да биожеткізгіштігі, әсіресе семіз адамдар арасында, төмен болады, ол фармакологиялық нәтижеліктің жеткіліксіздігіне әкеліп соғады.

Bhatt зерттеулерінде АСК-ң (81 мг/күніне) 2 түрін салыстырғанда - ішекте еритін және стандартты – тромбоциттер агрегациясын басудағы өзгешеліктер құрамында 50 ерікті сау адамдары бар 3 апталық зерттеуде білінбеген [3].

Емнің нәтижесінің болмауының басқа бір себебі, дәрі – дәрмектермен араласуы болуы мүмкін. Мысалы, ибупрофен ЦОГ-1 белсенді орталығымен байланысып оның кеңістіктегі конфигурациясының өзгерте отырып АСК-ң антитромбоцитарлық нәтижелігін тежеген [4].

ЖКС және жүрек жеткіліксіздігінің ЖИА тұрақты ағымымен салыстырғанда тромбоциттер реактивтілігімен ассоциацияланатыны белгілі [5,6]. АСК-ға төзімділік жиілігінің көпшілігі ST сегменті жоғарылауымен болатын миокард инфаркты науқастарында болып, қанда АДФ деңгейі көбеюімен тығыз байланыста болатыны туралы мәліметтер бар

[7]. Ол тромбоциттердің генерализациялы белсенділігімен және тромбоксан [8] мөлшерінің көп бөлінуімен, эндотелиалды жасушалардың бұзылуына байланысты Виллебранд факторының деңгейінің жоғарылауымен байланысты [9]. Одан басқа ишемия кезінде АДФ: миоциттер, эндотелиалды жасушалар, эритроциттер және симпатикалық жүйкелердің ұштарымен бөлінген [10,11]. Гипергликемияның болуы антиагрегантты терапияның нәтижелілігінің бос радикалдардың реактивациясы есебінен [12] төмендеуіне әкеледі, ал гиперхолестеринемия АСК-ның тромбинге әсерін төмендетуі мүмкін [13,14]. Fliend және оның әріптестері науқастардағы тромбоциттердің агрегациясын, холестериннің әртүрлі деңгейімен байланыстыра салыстырғанда, қанда холестерин ($\leq 4,14$) қаншалықты аз болса АСК терапиясының антиагрегантты әсері жақсы болатынын тұжырымдаған [15]. Физикалық күш пен стресс те катехоламиндердің жоғарылауына әкеліп соғады да антиагрегантты нәтижелікті азайтады [16].

АСК нәтижелілігіне әсер ететін жасушалық факторлар тромбоциттердің 1-ЦОГ функциясының әлсіреуіне және де тромбоциттер мен эндотелия жасушалардағы м-РНК 2-ЦОГ-ның жоғарғы экспрессиясына әкеледі [17,18]. Сонымен қоса, организмде арахидон қышқылына айналатын 8-iso-PGF_{2a} түзілуі тромбоксан рецепторымен байланысып АСК нәтижелілігін төмендетуі мүмкін. АСК әсерімен ацетилдену қорытындысында 2-ЦОГ түзілетін резолван, омега-3 май қышқылы метаболиттері қабынуға қарсы әсер туғызады [19]. Осы заттардың жетіспеуі де АСК терапиясының тиімділігін әлсіретеді.

АСК-на төзімділік генетикалық факторларға: тромбоцит рецепторлы гендерінің PL(A1A2) полиморфизміне байланысты болуы мүмкін [20,21]. Мысалы, PLA2 гликопротеин IIIa полиморфизмінің болуы көптеген зерттеулерде тромбоциттік асқынудың жоғарылауымен ассоциацияланады, соның ішінде АСК емі фонында миокард инфарктының ерте дамуы және стент тромбозы болуы [21]. PLA2 аллель болуы IIb/IIIa гликопротеин рецепторларының фибриногенге үлкен дәлдігімен ассоциацияланады, ол тамыр қабырғаларының бұзылуына сәйкес жоғары тромб түзілуіне әкеліп соғады. PLA2 полиморфизмінің клиникалық маңызының қорытындысы келесі зерттеулерде анықталған. Тромбозды дайындықтың жоғарылауының және де АСК-на төзімділіктің белгілі маңызы тромбоциттер рецепторларының коллагенге және Вилибранд факторына [22,23] полиморфизмінің, сонымен қоса P2Y₁₂ геннің [24] нуклеотидті полиморфизмі болуы мүмкін.

АСК мен клопидогрелдің резистенттілігі А2 тромбоксан жүйесіне немесе АДФ тәуелді жол арқылы тромбоциттер қайта белсенділінуімен (реактивациялануымен) болуы мүмкін.

ЖКС-да пайда болатын көп мөлшерлі тромбин төзімділіктің (резистенттіліктің) стимуляторы болып табылады.

Антиагрегантты дәрі-дәрмекке төзімділікті жоюдың бірыңғай жолы жоқ. Ол жолдардың бірі төзімділіктің дамуына әкелетін клиникалық факторларды коррекциялау болып табылады. Оған гликемия, холестеринемия деңгейін бағалау, дәрі-дәрмектерді қабылдау тәртібін сақтау жатады. Қазіргі уақытта АСК мөлшерін көбейту арқылы төзімділікті жою мүмкін емес [25]. BRAVO (Blockade of the GP IIb/IIIa Receptor to avoid vascular occlusion) және CURE зерттеулері қортындысы бойынша АСК мөлшерін көбейткенде қан кету қаупі жоғарылағанын көрсетеді [26]. АСК-на төзімді

пациенттерде тромбоциттердің АДФ-тәуелді жол белсенділігі басым болып, оларда клопидогрел емі «сезімтал» болады. Бұл ұсыныс CURE мен CREDO зерттеулеріне қайшы келмейді. Резистенттілікті жоюдың бір әдісі клопидогрел мөлшерін көбейту. ЖИА-ы бар 255 науқастарды қосқан (оның 25%-ы ЖКС) ARMYDA-2 зерттеуінде өлім қаупі, МИ және жедел ревааскуляризациялау қажеттігі 600 мг клопидогрел алған пациенттерде 4% болды, ал 300 мг клопидогрел қабылдағандарда 12% болды [27] ISAR-CHOICE зерттеуінде 600 мг клопидогрелді 300 мг-мен салыстырғанда тромбоцит функциясының төмендеуі тез жүрген [28,29].

Антиагрегантты препараттардың альтернативті зерттеуі емдеудің жаңа нәтижелі үлгісін жасауды тудырады. Мынандай препараттар шықты: празугрель (CS-747), кангрелорды тамырға және AZD6140 МИ жедел түрінде фибринолиттік терапияға қоса қолданғанда пайда болған. Әсер ету механизмін еске ала отырып кангрелормен емдеуде тромбоциттер функциясының төмендеуі клопидогрелмен салыстырғанда үлкен болуы мүмкін. Одан басқа осы препараттың белсенділігі үшін бауырдағы метаболизмді қажет етпейді. AZD6140-P2Y₁₂ рецепторының пероральді антагонисі болып табылады [30]. Бірақ та бұл препараттар әлі зерттеуді қажет етеді [31].

Осыған байланысты тромбоциттер функциясын бағалау үшін оны қолдану көрсеткішін анықтау, төзімділік (резистенттілік) белгілерін талдау үшін үйлестірілген әдістер табу керек [32]. Антиагрегантты ем тағайындағанда әр науқастың ерекшеліктерін ескере отырып, әртүрлі дәрілер мөлшерін талап бойынша тағайындау қажет. Бірақ бұл тәсілдің іске асуы үшін көптеген зерттеулер жүргізу керек.

Көптеген бақыланған метаанализдермен және зерттеулермен дәлелденген клиникалық әсерлілігі және қауіпсіздігі жағынан бүгінгі күнде аспирин тромбоцитке қарсы кең қолданылатын дәрі – дәрмек болып табылады. Аспирин әсерінің механизмі агрегацияның негізгі индукторы, сонымен қатар тромбоциттердің белсенділігі кезінде шығатын күшті вазоконстрикторы болып табылатын А2 тромбоксанның түзілуінің азаюы салдарынан қайтарылмайтын тромбоциттердің 1 циклооксигеназасын басуымен байланысты.

Аспиринді жиі қолдану миокард инфаркты және коронарлы себептерден болатын өлімнің дамуын азайтуы мүмкін деген жорамал 70 жылдарда пайда болған [33,34]. Сонымен қатар, ірі алдыңғы қатарлы екі зерттеу жүргізілген. Бұл зерттеулердің барысында аспирин алдында коронарлы анамнезі болмаған медбике әйелдерге және ЖИА бар деп күдіктелген науқастарға тағайындалған [35,36]. Ең алғашқы зерттеудің ұзақтығы 6 жылға созылған, зерттеу аптасына 1 таблеткадан бастап 6 таблеткаға дейін қолданған 34 жастан 65 жас аралығындағы 87678 әйел адамдарға жүргізілген [37]. Тойтарылатын миокард инфаркты және коронарлы өлімнің даму қаупі 25%-ға сенімді төмендеген, сонымен бірге, тамырлы себептерден болған өлімнің және негізгі тамырлы асқынудың азаюы бақыланған. Аспириннің жағымды әсері жас әйелдерде (50 жастан төмен) анықталмаған – тамырлы оқиғаның саны жағынан аспирин қабылдаған және қабылдамаған 100000 бірдей 22 және 23 адамды құраған. Осы уақытта жасы біршама «үлкен» топтағыларда аспирин әсері анағұрлым жоғары болған. 50-54 жас аралығындағы әйелдер арасында тамырлы оқиғаның жиілігі аспирин қабылдаған және қабылдамаған 100 мыңнан 62 және 121 адамды

құраған, ал 55 жастан бастап одан да жоғары жас тобындағыларда – 100 мыңнан бірдей 112-165 адамды құраған. Басқа ашық зерттеуде [38] ЖИА диагнозы анықталмаған адамдар арасында аспиринді тағайындау 60 жас және одан да жоғары жастағылар тобында өлім қаупін төмендетуге септігін тигізген (аспирин қабылдаған және қабылдамағандар арасында 5% және 8% сәйкес) [39].

Зерттеушілерді қызықтыратын маңызды мәселе - аспиринің тромбозды асқыну дамуын алдын алудағы қабілетсіздігімен сипатталатын аспирирге төзімділігі болып табылады, сонымен бірге А2 тромбоксанның өнімін адекватты басатын қабілеттілігінің жоғалуымен сипатталады. Аспирирге төзімділік әртүрлі топ ауруларының арасында және донорлар адамдар арасында да 4-45%-ға дейін анықталған (40).

ЖИА бар науқастарға клопидогрелді қолдану

АСҚ-ның тромбозитті антиагрегант ретінде кеңінен таралуына қарамастан, оның кемшіліктері мен асқынулары және 75%-ға дейін тамырлы асқынулар аспиринді терапия қабылдау фонында пайда болуы басқа да антиромбозитті препараттар қажеттігіне әкеледі [25].

Оның ішінде, жаңа әрі көп нәтижелі ЖИА профилактикасының препараты ретінде дәлелді медицина позициясынан алғанда аденозинді рецепторлар антагонистері – клопидогрел (плавикс) және тиклид (тиклопидин) болып табылады. Олар тромбозиттер белсенділігін селективті және АДФті тромбозиттердің арнайы рецепторларымен (P2Y12) қайталанбайтын байланыс жолын кедергілей отырып, сонымен бірге гликопротеинді кешеннің АДФ-тәуелді рецепторлары белсенділігіне әсер етеді де фибриногенді дәнекерліктің пайда болуына кедергі жасайды.

Клопидогрел (плавикс), тиклопидиннің ацетирленген туындысы бола отырып, соңғыдан антиагреганттық әсері жағынан 6 есе асып түседі [41]. Жоғарыда көрсеткендей, өзінің негізгі тромбозиттер агрегациясына әсері механизмдерімен бірге клопидогрел басқа да индукторлар арқылы тромбозиттердің гликопротеинді рецепторлары IIb/IIIa белсенділігі үшін қажетті клетка ішілік АДФ құрамына әсер ете отырып агрегацияны басады. Осылайша, клопидогрел тромбозиттерге қарсы өте күшті поливалентті антиагрегантты нәтижелікке ие. Донорларда (өз еркімен зерттелген адамдарда) 300 мг препаратты бір рет қабылдағанның өзі жылдам және

нәтижелі тромбозиттердің агрегациясының басылуына жеткізеді және толық антиагрегантты нәтиже (тромбозиттер агрегациясы көрсеткіштері бастапқымен салыстырғанда 60-80%-ға төмендейді) осы жағдайда 1,5-3 сағат ішінде пайда болады.

Клопидогрелдің клиникалық тиімділігі кейінгі алдын алу шарасы үшін көпорталықты CAPRIE (1996) зерттеулерінде көрсетілген. Зерттеу АСҚ-мен (тәулігіне 325 мг) салыстырғанда клопидогрелдің потенциалды әсері миокард инфаркты немесе тамырлы өлімнің даму қаупін осы тамырлы асқынумен ауырған 19185 науқаста төмендеткенін бағалаған. АСҚ-мен салыстырғанда клопидогрел инсульттің пайда болу қаупін 7,3%-ға төмендеткен және тамырлы асқынудың жалпы кумулятивті жылдық редукциясын 8,7%-ға шақырады, ол АСҚ қабылдаған 19 науқастарға қарағанда, яғни сәйкестендіріп салыстырғанда клопидогрел қабылдаған 1000-нан 24 жағдайы ірі клиникалық асқынудың пайда болдырмауымен айқындалады. Көлемді атеротромбозды зақымға ұшыраған науқастарда клопидогрелдің әсері 15,4%-ға дейін артқандығын айта кету қажет. Клопидогрелді қабылдаған кезде жағымсыз әсерлер жиілігі аспиринді терапия кезіндегіден жоғарыламайды, сонымен бірге АСҚ-мен салыстырғанда асқазан – ішек жолдары (соның ішінде геморрагиялық) мен жүйке жүйесі жағынан жағымсыз әсерлер пайыздығының бірталай төмендігі көрсетілген (1-ші кесте). Бірақ, клопидогрелді қабылдау кезінде іштің өтіп кетуі (клопидогрел мен АСҚ үшін 4,46% және 3,36% сәйкес) және тері бөртпесі (6,02 және 4,61%) жиі байқалған. Тиклопидинге қарағанда клопидогрелді қабылдау кезінде нейтропения жиі байқалмайды.

Q тішесізсіз миокард инфаркты және жедел коронарлы синдроммен (тұрақсыз стенокардия) ауыратын 9000 науқасты қамтыған CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) зерттеулерінде, АСҚ-мен салыстырғанда клопидогрел-мен емдеу фонында тамырлы асқынулардың бастапқы қаупі 20%-ға бірталай төмендегені көрсетілген. Топшаларды талдау кезінде және цереброваскулярлы асқынулардың (соңғы нүктелері – миокард инфаркты, ишемиялық инсульт, кенеттен қайтыс болу) қайталануының алдын алу жоспарында да клопидогрелдің ерте және ұзақ уақытты оң клиникалық жоғарғы әсерлілігі дәлелденген.

Кесте 1. – Клопидогрел мен аспиринің қауіпсіздік қыры. CAPRIE зерттеуі

Жағымсыз әсерлер	Аспирин (n = 9586)	Клопидогрел (n = 9599)	P
Диарея (ауыр түрі)	0,11%	0,23%	NS
Гастрит	1,32%	0,75%	<0,001
Асқазан жарасы	1,15%	0,68%	0,001
Асқазан – ішекті қан кетулер (ауыр түрі)	0,71%	0,49%	<0,05
Ішкі бас сүйекке қан құйылулары	0,49%	1,35%	NS
Бөртпе	0,10%	0,26%	<0,05
Нейтропения	0,17%	0,10%	NS

Ескерту: 1. CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329 – 39.
2. Harler LA et al. Drug Safety 1999; 21: 325 – 35.

Тиенопириндер мен АСҚ әсерлілігінің салыстырмалы анализі (CAPRIE және TASS зерттеулерінің қорытындылары бойынша) тамырлы аурулардың даму қаупі жоғары науқастарда тиенопириндердің статистикалық мәнді әсері анықталған, яғни тиклопидинге қарағанда клопидогрел әсері артық (41).

ЖИА-ның кешенді емінде жүйелі энзимді терапияның (ЖЭТ) қолданылуы

Әрбір науқаста ЖИА ағымының клиникалық пайда болуының ерекшелігі медикаментозды терапияны таңдап алуда жекелей ыңғай табуы талап етеді. Стенокардияның басқа да тамырлы – жүрек жүйесінің өзгерістерімен жиі үйлесімділігі, сондай-ақ ішкі

ағзалардың түрлі патологиялары өлім себептерінің ұлғаюына әкеліп соғады. Осы жағдайға байланысты патологиялық бұзылулардың барлық аясын жоюға мүмкіндігі бар терапиялық тәсілді қолдану аса қажет. Соның ішінде жүргізілетін терапияның қарсы әсерінің қаупі қатаң бағалануы керек. Осыған байланысты ЖИА-н, әсіресе миокард инфарктын және стенокардияны емдеудің дәстүрлі және жаңа түрлерін қолдану осындай науқастардың өмірлік сапасын жақсартуға көмектеседі.

40-50 жас аралығындағы ерлерде миокард инфаркты әйелдерге қарағанда 5 есе жиі кездеседі. Бұл жағдай ерлердегі атеросклероздың жиі дамуымен байланысты, оның бір себептері тегіс бұлшық ет жасушалары мен тамырлардың дәнекер тіндерінде липидтердің, әсіресе холестериннің жиналуы болып табылады. Гиперлипидемия ЖИА-дағы қолайсыз болжам факторлары болып табылады, сондықтан гиперлипидемияны коррекциялау миокард инфарктының алдын – алу шарасында тек қана алғашқы элементі емес, сонымен қатар кейінгісі де болып табылады.

Профессор И.К. Следзевская және біріккен авторлар (1997) миокард инфаркты науқастарын тексеру мен емдеу кезінде жүйелі энзимді терапияның (ЖЭТ) қанның липид спектрінде, липидтердің асқын тотығы көрсеткіштеріне және бірқатар иммунды көрсеткіштеріне ықпалын зерттеген.

Жүргізілген зерттеу қорытындылары жасанды үлгіленген алиментарлы- гиперхолестеринемия кезінде ЖЭТ гиполлипидемиялық және атерогенге қарсы, яғни қан белсенділігіндегі оксидант тегінің төмендеуі және оксидантқа қарсы ықпалдың жоғарылауы арқылы іске асатын сенімді көмек көрсететіндігін айғақтаған. Авторлар ЖЭТ-ны миокард инфарктын кешенді емінде оның атерогенге қарсы және оксидантқа қарсы әсерлігінің барлығына байланысты реинфаркт даму мүмкіндігін төмендету үшін қолдануға ұсыныс жасады. Сонымен қатар, авторлар ЖЭТ-ның инфаркт болған миокардқа антидене деңгейінің төмендеуімен сипатталатын иммунды үлгілеме әсерлілігін көрсеткен.

Профессор В.И. Мазуров және біріккен авторлар (1999) жүйелі энзимді терапияны стенокардияның әртүрлі формасымен ауыратын науқастарды емдеу кезінде қолданған. Барлық науқастарға базисті дәрі-дәрмектерді (нитраттар, бэта-блокаторлар, кальций антагонистері және т.б.) және ЖЭТ-сын енгізе отырып кешенді терапия тағайындалған.

Науқастарды осы фонда емдеу:

1) физикалық жүктемеде толеранттылықтың біршама жоғарылағанын;

2) ЭКГ қорытындылары бойынша емдеу барысында ST сегментінің сандық эпизодтарының азаюын, осы сегменттің депрессиялығы ұзақтығының қысқартылуын және оның айқындылық дәрежесінің азаюын;

3) реологиялық көрсеткіштердің жақсарғандығын, соның ішінде парциальды-тромбопластинді уақыттың белсенділігі индексінің жоғарылағанын, тромбинді уақыттың ұлғайғандығын, плазманың эуглобулинді фракциясының Хагеман-тәуелді лизисі қарқындылығының азайғандығын көрсеткен.

Барлық осы өзгерістер қанның фибринолиздік қабілеттілігінің жоғарылауы туралы куәлік бере отырып ЖЭТ-ны қолдану кезіндегі аурудың жағымды динамикасымен байланыстырылған.

Сондай-ақ стенокардиясы бар науқастардың кешенді терапиясы тромбоциттердің ішкі тамырлы

белсенділігін қалыпқа келтіруге ықпал еткен. Тромбоциттердің белсенді емес түрлерінің саны, атап айтқанда дискоциттердің саны көбейген және тромбоциттердің белсенді түрлерінің құрамы атап айтқанда сфероциттер мен сфероэритроциттер құрамы төмендеген. Бір уақытта үлкенді және кішілі бірікпеге тартылған тромбоциттер санының азаюы тіркелген.

Бұдан басқа, стенокардиясы бар науқастардың қанында қабындырушы цитокиндер құрамына ЖЭТ-ның әсері зерттелген. Алынған мәліметтер қорытындысында ЖЭТ-ның қан плазмасындағы цитокиндердің құрамына бірқалыптылыққа келтіре ықпал ететіндігі көрсетілген [42,43,44].

Клиникалық-зертханалық және аспапты зерттеулердің берген мәліметтерінің негізі жүйелі энзимді терапия тек қана асқынбаған ЖИА түрлерінде қолданылып қана қоймай, миокардтағы құрылымдық патологиялық өзгерістер бар болғанда да қолданылады деген қорытындыға келуге мүмкіндік береді.

Әдебиеттер:

1. Fifth annual conference on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular // Biology. San Francisco, California, USA. - 2004. - P. 97-105.

2. Von Beckerath N, Taubert D., Pogatsa-Murray G., et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) // Trial.Circulation. - 2005. - Vol. 112(19). - P. 2946-2950.

3. Bhatt D.L. Aspirin resistance: more than just of laboratory curiosity // J Am Coll Cardiol. - 2004. - N. 3. - P. 1127-1129.

4. Catella-Lowson F., Reilly M.R., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin // N Engl J Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1809-1817.

5. Serebruany V.L., Martin A.J., Jerome S.D. et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the plavix use for treatment of congestive heart failure (PLUTO-CHF) trial // Am Heart J. - 2003. - Vol. 146. - P. 713-720.

6. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H. et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome // Tohoku J Exp Med. - 2005. - Vol. 207(1). - P.59-64.

7. Rasmanis G, Vestercjivist O, Green K. et al. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction // Lancet - 1988. - Vol. 8605. - P. 245-247.

8. Heper G., Bayraktaroglu M. The importance of von Willebrand factor level and heart changes in acute coronary syndromes: a comparison with chronic ischemic conditions // Angiology. - 2003. - Vol. 54. - P. 287-299.

9. Malhotra S., Sharma Y.P., Graver A. et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease // Intern Med J. - 2003. - Vol. 33. - P. 350-354.

10. Gordon J.L. Extracellular ATP: effects, sources and fate // Biochem J. - 1986. - Vol. 233. - P. 309-319.

11. Caszar A., Stef G., Pacher R., Ungvari L. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. - 2002. - Vol. 66. - P. 557-558.

12. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholester-

- olernia // *Arterioskler Thromb Vase Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 948-954.
13. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1286-1293.
14. Friend M., Vucenic I., Miller M. Platelet responsiveness to aspirin is reduced in patients with hyperlipidaemia // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 82-83.
15. Christiaens L, Macchi L, Herpin O. et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographic proven coronary artery disease // *Thromb Res.* – 2003. – Vol. 108. – P. 115-119.
16. Weber A.A., Zimmerman K.C., Meyer-Kirchrat J. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 900.
17. Zimmerman N., Wenk A., Kim U. et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 542-547.
18. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattini G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2008-2014.
19. Serhan CN, Hong S, Gronert K. et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acids transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals // *J Exp Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 1025-1037.
20. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T (GP Iba) polymorphisms // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1115-1119.
21. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI(A2) Polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2666-2672.
22. Pontiggia L., Lassila R., Pederiva S. et al. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GPIa and GPIIb // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2093-2098.
23. Quinn M., Topol E.J. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications // *Pharmacogenomics.* – 2001. – N2. – P. 341-351.
24. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ. et al. Aspirin resistance and a single gene // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 805-808.
25. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br Med. J.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
26. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 494-502.
27. Patti G., Colonna G., Pasceri V. et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 study // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1-8.
28. Asfour A.I., Cireenbaum A.B., McFarland TM, et al. Facilitated angioplasty with combined ADP P2T receptor blockade and fibrinolysis for the treatment of acute myocardial infarction, results from the STEP-AMI trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 39.
29. Greenbaum AB, Ortman EM, Gibson MS, et al. Intravenous adenosine diphosphate P2T platelet receptor antagonism as an adjunct to fibrinolysis for acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 281.
30. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(19). – P. 1852-1856.
31. Rich J.D., Wiviott S.D. New antiplatelet therapies for acute coronary syndromes // *Curr Cardiol Rep.* – 2007. – Vol. 9(4). – P. 303-311.
32. Morel O., Ohlmann P., Bareiss P. Platelet response to aspirin and clopidogrel. Biochemical evaluation, clinical impact, and pharmacological modulation // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 2007. – Vol. 100(12). – P. 992-1002.
33. Riepe M. W. // *Rev Cardiovasc Med.* – 2006. – 6 Suppl 2. – P. 23-34.
34. Шокарева Г.В., Рысмендиев А.Ж., Удербоева Г.К., Оспанова Г.Е. Применение Плавикса (клопидогреля) у больных ИБС после реваскуляризации миокарда // *Терапевтический вестник.* – 2004. – №3. – С. 36-43.
35. Kario K., Nafu N., Kayaba K. et al. Characteristics of the Insulin Resistance Syndrome in a Japanese Population. The Jichi Medical School Cohort Study // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1996. – Vol. 16. – P. 270-274.
36. Welborn T.A., Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 2. – P. 154-160.
37. Woodford F.P., Davignon J., Sniderman A. Atherosclerosis X // *Exc Medica.* – 1995. – P. 267-274.
38. Welborn T.A., Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 2. – P. 154-160.
39. Woodford F.P., Davignon J., Sniderman A. Atherosclerosis X // *Exc Medica.* – 1995. – P. 267-274.
40. Eikebloom J. с соавт., 2002; Bhatt D.L., Topol E.J., 2003; Silver L., с соавт., 2003; Patsouros N. с соавт., 2003; Undas A. с соавт., 2001; Topol E.J., Quinn M.J., 2001 // *Cardiovascular Risk Factors.* – P. 993.
41. Hanrey G.J. et al. // *Cardiovascular Risk Factors.* – 2000. – P.69-72.
42. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Щербак Я.Ю. Системная энзимотерапия как метод вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Материалы симпозиума по системной энзимотерапии.* – Киев, 1998. – С. 54-63.
43. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы / под ред. В.И. Мазурова, А.М. Лила и др. – Санкт-Петербург: Питер, 1999. – С. 224.
44. Мартынов А.И., Шахов Ю.А., Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: направления исследований и клинические вопросы // *Клиническая фармакология и терапия.* – 1997. – N2. – С.66-73.