

Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции

Палаткина Л. О., Корнеева О. Н.*, Драпкина О. М.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общей смертности в России смертность от ССЗ составляет 57%. В последние годы идут поиски новых маркеров ССЗ, которые могут улучшить диагностику и терапию этой обширной и прогностически неблагоприятной группы заболеваний. Значительные исследовательские усилия были направлены на выявление изменений в уровне маркеров окислительного стресса (ОС) и активности антиокислительных ферментов в качестве возможных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ. Учитывая, что большое значение в послед-

нее время придается плейотропным, в частности антиокислительным эффектам статинов, вопросы применения этого класса лекарств при хронической сердечной недостаточности (ХСН) активно обсуждаются медицинской общественностью в плане возможности их применения для лечения ХСН не только ишемической этиологии.

Ключевые слова: активные формы кислорода, окислительный стресс, хроническая сердечная недостаточность, плейотропные эффекты, статины.

Поступила 30/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 91-94

Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction

Palatkina L. O., Korneeva O. N.*, Drapkina O. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

For many years, cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide. According to the World Health Organization estimates, CVD accounts for 57% of all-cause mortality in Russia. Recently, research efforts have been concentrated on the search for new CVD markers which can improve the diagnostics and treatment of this large disease group, associated with poor prognosis. The markers of oxidative stress (OS) and antioxidant enzyme activity have been considered as potential pathogenetic mechanisms in the CVD development. The potential of statins, as

medications with a wide range of pleiotropic – in particular, antioxidant – effects, for the effective management of chronic heart failure (CHF) has been extensively investigated. There is an ongoing discussion whether statins could be used for the treatment of non-ischemic CHF.

Key words: reactive oxygen species, oxidative stress, chronic heart failure, pleiotropic effects, statins.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 91-94

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общей смертности в России смертность от ССЗ составляет 57%.

В последние годы научная мысль сосредоточена на поиске новых маркеров ССЗ, которые могут улучшить диагностику и терапию этой обширной и прогностически неблагоприятной группы заболеваний. Значительные исследовательские усилия были направлены на выявление изменений в уровне маркеров окислительного стресса (ОС) и активности антиокислительных ферментов (АОФ) в качестве возможных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ [1].

Известно, что в норме 10-15%, а в особых обстоятельствах — до 30% потребляемого организмом кислорода идет на производство активных форм кислорода (АФК). К ним относятся свободные радикалы (СР), которые представляют собой высоко реактивные молекулы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на атомной или молекулярной орбитали, такие как супероксид-анион радикал ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильный радикал (OH^{\bullet}), липидный радикал (ROO^{\bullet}). Другие

АФК — перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$) и хлорноватистая кислота ($HOCl$), хотя и не являются СР, но их окислительные эффекты способствуют ОС. Производство одного СР может привести к дальнейшему образованию радикалов с помощью последовательных цепных реакций [2].

Баланс между производством АФК и их удалением антиокислительными системами (АОС) описывают как «окислительно-восстановительное состояние клетки». Патологический дисбаланс в пользу избыточного производства АФК называется ОС. Термин был введен Хельмутом Зисом в 1991г [3].

Роль ОС в сердечно-сосудистой патологии

В последнее время стало очевидным, что ОС и АФК могут обладать гораздо более тонкими, адаптивными эффектами. В условиях физиологической нормы, при низких местных концентрациях и под контролем АОС, они участвуют в регуляции сосудистого тонуса, процессах воспаления, иммунной защиты и в передаче информации посредством специфических внутриклеточных сигнальных молекул [4].

При высоком местном уровне АФК их биологические эффекты заключаются в прямом окислительном

воздействию на белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и инициации цепных химических реакций, таких как перекисное окисление липидов (ПОЛ), происходящих в основном внутри бислоя мембран, ядер и митохондрий. Это может привести к повреждению и гибели клеток, а также созданию других, более активных СР [5].

Многочисленные исследования последних лет позволили доказать роль ОС в патогенезе различных ССЗ [6]. Повышение генерации АФК сопутствует и способствует прогрессированию гипертонической болезни (ГБ), реноваскулярной (РВГ) и злокачественной артериальной гипертензии (АГ) [7], дислипидемии (ДЛП), атеросклерозу и всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) [8], реперфузионной ишемии [9], тромбозу [10], метаболическому синдрому (МС) [11], сахарному диабету 2 типа (СД-2) и диабетической кардиомиопатии (КМП) [12], дилатационной КМП [13].

ОС связан с негативными последствиями ССЗ является объединяющим механизмом для многих факторов риска (ФР) этой группы заболеваний, таких как повышенное АД, СД, курение [14].

Патофизиологические эффекты АФК при ССЗ зависят от их типа, концентрации, а также от типа клеток их генерирующих, к которым относятся клетки адвентиции сосудов, гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты (КМЦ) и нейтрофилы [15]. Образование АФК в миокарде опосредовано рядом механизмов [16] и может быть вызвано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензин II, цитокинов — фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и факторов роста — тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [17]. Главными посредниками генерации АФК в клетке являются ксантиноксидаза, НАДФН-оксидаза, цитохром P450, окисленные катехоламины и разобщенные NO-синтазы (NOS) [18]. Свидетельство повышенной экспрессии и активности НАДФН-оксидазы недавно было представлено в экспериментальных моделях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [19], а также у людей в терминальной стадии ХСН [20]. Было установлено, что эндотелиальная изоформа NOS (eNOS) может участвовать в генерации супероксид радикала вместо оксида азота (NO). Это привело к концепции “разобщения NOS”, при котором снижается активность фермента в производстве NO и увеличивается NOS-зависимая генерация супероксида [21].

ОС и хроническая сердечная недостаточность

Были получены доказательства роли ОС в патогенезе ХСН, как ишемической, так и неишемической этиологии [6]. Эта концепция подтверждена различными экспериментальными исследованиями [22]. Косвенным свидетельством усиления ОС у больных с установленным диагнозом ХСН является увеличение маркеров ОС в крови и в перикардиальной жидкости [23]. Снижение уровня антиоксидантов может усилить накопление АФК при ХСН. Тем не менее, доказано, что их активность не уменьшается при ХСН [24], и ОС развивается в первую очередь за счет повышения генерации прооксидантов, а не за счет снижения антиоксидантной защиты (АОЗ).

Высокие сывороточные уровни маркеров ОС коррелируют с миокардиальной дисфункцией, тяжестью состояния и известными неблагоприятными прогностическими маркерами, такими как ухудшение функционального класса (ФК), функции почек, повышение сывороточного

уровня С-реактивного белка (СРБ) и NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида) [25]. ОС при ХСН сопутствует активации нейрогуморальных систем, среди которых РААС играет центральную роль [26].

Ряд событий на клеточном уровне с участием АФК приводит к развитию и прогрессированию неадекватного ремоделирования миокарда и СН [27]. Избыточное их производство инициирует открытие пор во внешней митохондриальной мембране и выход в цитозоль цитохрома С и других факторов, ответственных за каскад реакций, ведущих к апоптозу [28]; модулирует функции внеклеточного матрикса, через воздействие на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, принимая участие не только в активации, но и в увеличении экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) и снижении уровней тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) [29]. В условиях ОС происходит активация широкого спектра сигнальных киназ и транскрипционных факторов гипертрофии и посредников апоптоза [30] (рисунок 1).

Реакции между радикалами и полиненасыщенными жирными кислотами (ЖК) в клеточных мембранах могут привести к образованию перекисных радикалов ЖК, которые, накапливаясь в клеточной мембране, приводят к ее повреждению и меняют функции белков и передачу сигнала [31]. Изменение структуры белков может иметь широкий спектр функциональных последствий, таких как ингибирование ферментативной и связывающей активности, повышение восприимчивости к агрегации и протеолизу, увеличение или снижение поглощающей способности клеток и изменение иммуногенности [32].

ОС может стать причиной снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и мышечной слабости у пациентов с ХСН [33]. Эта идея поддерживается положительной корреляцией между АФК и непереносимостью ФН у этих больных [34]. Лабораторные исследования показали, что сократительная функция КМЦ может быть снижена, вследствие нарушения циркуляции кальция и изменения реакции миофиламентов на кальций [34].

Системы антиокислительной защиты

Существуют разнообразные специфические и неспецифические системы АОЗ, противодействующие производству АФК. Функции АОЗ заключаются не в тотальном удалении окислителей, а в поддержании их концентрации на уровне, при котором они не будут вызывать воспалительный каскад внутриядерных сигнальных путей [35]. К АОЗ относятся супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и каталаза [36]. Неферментативное звено включает внутриклеточные антиоксиданты, такие как витамины Е, С, β -каротин, убихинон, липоевая кислота, и ураты [37]. В экспериментальных моделях было показано, что различные антиоксиданты могут уменьшить ремоделирование, улучшить сократительную функцию, уменьшить дилатацию камер сердца и снизить смертность [38]. Признания исключительной важности ОС привело к масштабному использованию антиоксидантов в лечении и профилактике ССЗ, но результаты проспективных, рандомизированных, клинических испытаний были разочаровывающими [39]. Это может свидетельствовать о сложном механизме участия АФК в патогенезе ССЗ и, в частности, СН. Учитывая доказанную роль в адаптивных процессах, полное подавление АФК-зависимой сигнализации в сердце не может быть оправданным.



Примечание: ASK-1 — регулирующая апоптотические сигналы киназа 1, JNK — c-Jun-N-концевая киназа; MAPK — митогенактивированная протеинкиназа, NFκB — ядерный фактор κB, MMP — матричные металлопротеиназы, АТ II — ангиотензин II, SERCA — кальциевая АТФаза саркоэндоплазматического ретикула [30].

Рис. 1 Потенциальные источники АФК и их влияние на функцию сердца.

Губительные механизмы СН должны быть подавлены антиоксидантами в отрыве от потенциально полезных механизмов, для этого может потребоваться гораздо больше конкретных агентов, которые могут действовать на определенный источник АФК и редокс-зависимые сигнальные пути.

Возможности фармакологической коррекции ОС

Положительное влияние современных препаратов, используемых в кардиологической практике, может быть обусловлено не только их прямым действием, но и плейотропными (антиоксидантными и противовоспалительными) эффектами.

По данным некоторых авторов, свободная сульфгидрильная группа позволяет ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) нейтрализовать СР [40]. Каптоприл и активный метаболит фозиноприла — фозиноприлат обладают свободной сульфгидрильной группой. В сравнительном исследовании зофеноприл, в отличие от эналаприла, уменьшал продукцию СР в клетках [41]. В другом сравнительном исследовании зофеноприл достоверно уменьшал содержание продуктов ПОЛ в отличие от рамиприла [42]. Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) являются весьма эффективными ингибиторами ангиотензин II зависимой активации НАДФН-оксидаз [43].

Литература

1. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. JACC 1998; 31: 1352-6.
2. Voyeykov V. L. Bio-physical and chemical aspects of aging and longevity. Successes of gerontology 2002; 9: 261. Russian (Воейков В.Л. Био-физико-химические аспекты старения и долголетия. Успехи геронтологии 2002; 9: 261).
3. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005; 12: 1161-208.
4. Droge W. Free radicals in physiological control of cell function. Physiol Rev 2002; 82: 47-95.
5. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochem Soc Symp. 1995; 61: 1-31.
6. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. Eur Heart J 1993; 14: 1493-8.
7. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 1954-62.
8. Zotova I.V., Zateyshchikov D. A., Sidorenko B. A. Synthesis of nitric oxide and development of atherogenesis. Cardiology 2002; 4: 58-67. Russian (Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология 2002; 4: 58-67.)

В ряде исследований были доказаны антиоксидантные свойства у препаратов класса β-адреноблокаторов (β-АБ), в частности у карведилола, небиволола, лабеталола [44, 45]. Способность карведилола связывать образующиеся СР и подавлять ПОЛ объясняют наличием в его молекуле карбазольной группы. Небиволол в ряде исследований показал способность ингибировать фермент НАДФН-оксидазу и напрямую уменьшать образование АФК [46].

Известно, что спиронолактон непосредственно влияет на генерацию СР в сосудах, уменьшая их образование и приводя к снижению концентрации продуктов ПОЛ [47].

В арсенале положительных плейотропных (нелипидных) эффектов ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы — статинов доказаны антиоксидантные свойства, проявляющиеся снижением повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в плазме и изменением их структуры, что вызывает повышенную устойчивость ЛНП к перекисному окислению. Статины подавляют экспрессию проокислительных ферментативных систем и модулируют экспрессию ферментов и интермедиаторов с антиоксидантными свойствами. Кроме того, ингибируя активацию малых ГТФаз, таких как Ras, они могут ингибировать НАДФН-оксидазу и, следовательно, приводить к снижению генерации АФК [48]. Наиболее изучено антиоксидантное действие статинов, связанное с их влиянием на обмен изопrenoидов с подавлением оксидантной активности лейкоцитов и ГМК и уменьшением продукции СР [49]. В экспериментальных условиях статины независимо от своего гиполипидемического действия, достоверно препятствуют повышению содержания в плазме крови малонового диальдегида — маркера ОС и оказывают благоприятный эффект на ремоделирование миокарда после ИМ [50].

Заключение

Статины не входят в число основных препаратов для лечения ХСН. Снижение уровня ЛНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных с ХСН. Учитывая, что большое значение в последнее время придается плейотропным, в частности антиоксидантным эффектам этого класса лекарств, вопросы применения статинов при ХСН активно обсуждаются медицинской общественностью вплоть до споров по поводу возможности их применения для лечения ХСН не только ишемической этиологии. Понимание точной роли ОС и окислительно-восстановительных сигнальных путей в различных компонентах процесса СН может служить основой для разработки новых терапевтических стратегий.

9. Chen H, Hu CJ, He YY, et al. Reduction and restoration of mitochondrial dna content after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke* 2001; 32: 2382-7.
10. Xu J, Lupu F, Esmon C. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseol* 2010; 1. 30: 5-9.
11. Iyer A, Fairlie D, Prins J, et al. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nature Rev Endocrin* 2010; 2. 6: 71-82.
12. Buggerand H, Abel D. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovascular Research* 2010; 2. 88: 229-40.
13. Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2004; 8. 29: 788-93.
14. Moreno P, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *JACC* 2004; 12. 44: 2293-300.
15. Seddon M, Looi H, Shah M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 2007; 93: 903-7.
16. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995; 61: 1-31.
17. Seshiah PN. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. *Circ Res* 2002; 91: 406-13.
18. Sawyer DB. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 379-88.
19. Ungvari Z, Csiszar A, Huang A, et al. High pressure induces superoxide production in isolated arteries via protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2003; 108: 1253-8.
20. Cave AC, Grieve DJ, Johar S, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in cardiac pathophysiology. *Philos Trans R Soc* 2005; 360: 2327-34.
21. Landmesser U, Dikalov S, Price S, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 8. 111: 1201-9.
22. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1996; 148: 291-300.
23. Mallat Z, Philip I, Lebreton M, et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1536-9.
24. Tsutsui H, Ide T, Hayashidani S, et al. Greater susceptibility of failing cardiomyocytes to oxygen free radical-mediated injury. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 103-9.
25. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
26. Willenbrock R, Philipp S, Mitrovic V, et al. Neurohumoral blockade in CHF management. *J Ren Angiot Aldoster Syst* 2000; 1: 24-30.
27. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, et al. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med* 2003; 42: 465-9.
28. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 449-56.
29. Siwik D, Pagano P, Colucci W. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol* 2001; 1. 280: 53-60.
30. Higuchi Y. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF-kappa B activation in TNF-alpha-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 233-40.
31. Thollon C, Iliou JP, Cambarrat C, et al. Nature of the cardiomyocyte injury induced by lipid hydroperoxides. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 648-55.
32. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 203-6.
33. Wilson JR. Exercise in tolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995; 91: 559-61.
34. Gao WD, Liu Y, Marban E. Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle: implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2597-604.
35. Valko M, Leibfriz D, Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Intern J Biochem Cell Biol* 2007; 1. 39: 44-84.
36. Vassalle C, Pratali L, Boni C, et al. An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008; 41: 1162-7.
37. Nordberg J, Arner E. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1287-312.
38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
39. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
40. Chopra M, McMurray J, Stewart J, et al. Free radical scavenging: a potentially beneficial action of thiol-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Biochem Soc Trans* 1990; 18(6): 1184-5.
41. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15(10): 891-5.
42. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 443-50.
43. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004; 12. 109: 1482-8.
44. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
45. Dandona P, Ghanim H, Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007; 4. 25: 731-41.
46. Mason PR, Kalinowski L, et al. Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
47. Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaya YuA, et al. Oxidative stress at a chronic heart failure. Possibilities of pharmacological correction. *Cardiol Cardiovasc Surg* 2009; 1: 4-9. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. Кардиол серд.-сосуд хир 2009; 1: 4-9.)
48. Aronov DM. Application of statins in cardiological practice. *Attend Phys* 2006; 9: 40-4. Russian (Аронов Д.М. Применение статинов в кардиологической практике. Леч врач 2006; 9: 40-4.)
49. Wassman S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.
50. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblatt M, et al. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11-8.