

Антиокислительные свойства симвастатина у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией

Артамошина Н. Е.², Бондар К. Ю.¹, Белая О. Л.^{1*}, Байдер Л. М.³, Куроптева З. В.³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²ФГУ «Поликлиника № 5 УДПРФ», ³Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН. Москва, Россия

Цель. Изучение активности антиокислительных ферментов и путей коррекции нарушений антиокислительного статуса при лечении симвастатином больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с дислипидемией (ДЛП).

Материал и метод: в исследование включены 132 больных ИБС: ПИКС и 20 условно здоровых лиц. Общепринятыми методами определяли содержание в плазме крови липидов, продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) – диеновых конъюгатов и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, антиокислительных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах, активность антиокислительной системы (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) в плазме крови – методом электронного парамагнитного резонанса, проводилось суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты. Симвастатин в дозе 20 мг/сут., применяемый в течение 3 мес в комплексной коронарной терапии, обладает антиокси-

сительной и антиперекисной активностью у 60% обследованных больных ИБС. Использование в комплексной коронарной терапии препаратов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭС) в дозе 375 мг/сут. и убидекаренона в дозе 30 мг/сут. в течение последующих 3 мес. нормализует параметры ПОЛ-антиокислительной защиты (АОЗ) и печеночные трансаминазы. Активность АОС ЦП/ТФ в плазме крови обратно коррелирует с длительностью ишемии миокарда у больных ИБС ($r = -0,34$, $p = 0,004$).

Заключение. С целью оптимизации подходов к лечению атерогенных ДЛП применение убидекаренона и ЭС показано больным ИБС, получающим симвастатин, при необходимости коррекции измененных параметров ПОЛ – АОЗ.

Ключевые слова: симвастатин, ишемическая болезнь сердца, антиокислительные ферменты, церулоплазмин, трансферрин.

Поступила 20/12-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 16-22

Antioxidant effects of simvastatin in patients with coronary heart disease and dyslipidemia

Artamoshina N. E.², Bondar K. Yu.¹, Belaya O. L.^{1*}, Bayder L. M.³, Kuropteva Z. V.³

¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Polyclinic No. 5, Russian Federation President's Administration, ³N.M. Emmanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Aim. To investigate the effects of simvastatin therapy on antioxidant enzyme activity and the correction of disturbed antioxidant status in patients with coronary heart disease (CHD) – post-infarction atherosclerosis (PICS) – in combination with dyslipidemia (DLP).

Material and methods. The study included 132 CHD patients with PICS and 20 healthy controls. All participants underwent the measurement of plasma levels of lipids, lipid peroxidation (LP) products – diene conjugates (DC) and 2-thiobarbituric acid reagents (TBAR), antioxidant enzymes – glutathione peroxidase (GP) and superoxide dismutase (SOD) in red blood cells, plasma activity of the antioxidant ceruloplasmin/transferrin system (AOS CP/TF) (electron paramagnetic resonance method), and 24-hour Holter monitoring of electrocardiogram (ECG).

Results. The three-month simvastatin therapy (20 mg/day), as a component of the complex cardiac treatment, demonstrated its

antioxidant effects and antiperoxidation activity in 60% of CHD patients. The subsequent therapy with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine sulphate (ES; 375 mg/day) and ubidecarenone (30 mg/day) normalised the parameters of LP-antioxidant defence (AOD) and the levels of hepatic transaminases. Plasma AOS CP/TF activity inversely correlated with the duration of myocardial ischemia in CHD patients ($r = -0,34$; $p = 0,004$).

Conclusion. To optimise the treatment of atherogenic DLP in simvastatin-treated CHD patients, ubidecarenone and ES could be used to improve the LP-AOD parameters.

Key words: simvastatin, coronary heart disease, antioxidant enzymes, ceruloplasmin, transferrin.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 16-22

Широкомасштабными исследованиями доказана высокая клиническая ценность статинов в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Помимо хорошо известного воздействия на липиды, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют много позитивных

плейотропных эффектов, в т.ч. обладают антиокислительными свойствами [6, 15]. Известно, что ИБС характеризуется антиокислительной недостаточностью [2], поэтому изучение состояния эндогенной антиокислительной защиты (АОЗ) и антиокислительных свойств препаратов,

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: 8-499-196-19-69

e-mail: olgabelaya@km.ru

[*Артамошина Н. Е. – врач-кардиолог, Бондар К. Ю. – аспирант кафедры терапии № 1, Белая О. Л. (*контактное лицо) – профессор кафедры терапии № 1, Байдер Л. М. – с.н.с., Куроптева З. В. – в.н.с.]

используемых в кардиологии, продолжает оставаться актуальным.

Антиокислительные свойства статинов изучены недостаточно. В литературе встречаются противоречивые данные об их влиянии на выраженность окислительного стресса (ОС), активность антиокислительных ферментов (АОФ) [3, 6]. Практически отсутствуют сведения о влиянии статинов на активность основной плазменной антиокислительной системы (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Недостаточно данных о возможной взаимосвязи между активностью АОФ и клиническим течением ИБС.

Остается нерешенным вопрос о месте препаратов с антиокислительным действием в комплексной терапии дислиппротеидемий (ДЛП). Поэтому проблема поиска эффективных и безопасных средств для борьбы с ОС актуальна. Возникает необходимость более подробного изучения механизмов лечебного действия статинов, антиокислителей и их комбинаций с учетом исходного состояния АОС и проокислительных систем пациентов, играющих существенную роль в атерогенезе. Необходимость воздействия на разные звенья патогенеза ИБС у каждого больного, возможность развития побочных эффектов (ПЭ) от больших доз статинов требует индивидуального подхода к лечению атерогенных ДЛП.

Цель исследования – изучение активности тканевых и плазменных АОФ и путей коррекции нарушений антиокислительного статуса при лечении симвастатином больных ИБС – ПИКС с ДЛП.

Материал и методы

В исследование включены 132 больных ИБС: ПИКС с ДЛП IIa и IIb типа по классификации ВОЗ (72 мужчины и 48 женщин) в возрасте 36–72 лет (средний возраст $58,5 \pm 8,1$), давшие информированное согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания ИБС составила $5,2 \pm 2,7$ лет. В группу контроля (ГК) для уточнения норм изучаемых показателей включены 20 условно здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте 36–67 лет (средний возраст $46,8 \pm 6,7$).

В исследование не включали лиц, в течение последнего года принимавших антигиперлипидемические и антиокислительные средства; перенесшие ИМ менее чем за 6 мес. до исследования; с недостаточностью кровообращения IIb–III стадии по Стражеско–Василенко; со вторичными гиперлипидемиями (ГЛП); диспротеинемией; обострением хронических заболеваний внутренних органов; с патологией кровеносных органов; злокачественными новообразованиями. Критерии исключения – развитие острого или обострение хронического заболевания, требующего назначения новых лекарственных препаратов, отказ больного от продолжения исследования.

Обследуемые больные получали диету № 10, рекомендованную Институтом Питания РАМН и базисную терапию в виде нитратов, β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК) и антиагрегантов по показаниям, прошли клинико-лабораторное, биохимическое

и инструментальное обследование для установления диагноза ИБС и выявления критериев исключения.

Для изучения влияния симвастатина в комплексной кардиальной терапии на активность АОФ и процессы ПОЛ из 132 больных ИБС были сформированы 2 группы (гр.). В I основную гр. (ОГ) включены 112 больных ИБС, средний возраст $57,9 \pm 8,2$ года, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут., во II гр. сравнения (ГС) – 20 больных ИБС, средний возраст $60,7 \pm 7,2$ лет, получавших только традиционную кардиальную терапию ввиду их отказа от приема статинов. Больные ИБС обеих гр. до начала терапии были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения ИБС, лабораторным показателям, что позволило считать их репрезентативными для определения эффективности лечения (таблица 1).

Период наблюдения и лечения статинами составил 6 мес., при этом в последние 3 мес. часть больных ОГ с выявленными в процессе обследования нарушениями ПОЛ-АОЗ дополнительно получала 2-этил-6-метил-3-гидрокси-4-пиридин-2-ил-5-оксид-сукцинат (ЭС) или убидекаренол, препараты с антиокислительным действием.

Всем больным проводили исследование общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВ), первичных диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2 тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), активности эритроцитарных АОФ глутатионпероксидазы (ГП) и супероксидазы (СОД) общепринятыми методами. Определение антиокислительной активности АОС ЦП/ТФ в плазме крови проводилось методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Клиническое течение ИБС по результатам суточного мониторирования (СМ) ЭКГ по Холтеру, лабораторные показатели оценивались до, через 3 и 6 мес. лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 6» с использованием стандартных методов обработки информации. Количественные переменные, в предположении их нормального распределения, сравнивались с помощью критерия Стьюдента для двух независимых групп и с помощью парного критерия Стьюдента для сравнения до-после терапии. Если предположение о нормальном распределении переменной нарушалось, а также в случае порядковых признаков сравнение проводилось непараметрическими методами: критерий Манна-Уитни для параллельных групп и критерием Уилкоксона для зависимых выборок. Для определения силы связи между показателями использовался корреляционный анализ: коэффициент корреляции Пирсона в случае нормально распределенных количественных переменных.

Результаты и обсуждение

У большинства обследуемых больных были найдены достоверные изменения состава липидов, процессов ПОЛ, тканевой и плазменной АОЗ (таблица 2).

Полученные результаты подтверждают закономерность повышенного содержания атерогенных липидов, продуктов ПОЛ у больных ИБС и согласуются со сложившимися представлениями о ГЛП и гиперлипидемии как важнейших факторах риска данного заболевания.

Содержание тканевых АОФ СОД и ГП при ИБС снижено [1–3]. Выявлено снижение активности СОД

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и условно здоровых лиц

Признак	ОГ (n=112)	ГС (n=20)	ГК (n=20)
Возраст, годы	57,9±8,2	60,7±7,2	46,8±6,7
Мужчины/женщины	59/43	13/7	10/10
Длительность заболевания ИБС, лет	5,1±2,7	5,3±2,8	-
Стенокардия II ФК	32 (29%)	4 (20%)	-
Стенокардия III ФК	43 (38%)	7 (35%)	-
Артериальная гипертензия	89 (79%)	16 (80%)	-
НК I- Па	65 (58%)	11 (55%)	-
Курение	29 (26%)	5 (25%)	5 (25%)
Отягощенная по ССЗ наследственность	67 (60%)	11 (55%)	14 (70%)
Избыточный вес	10 (9%)	2 (10%)	1 (5%)

Таблица 2

Средние уровни лабораторных показателей у обследованных больных ИБС и условно здоровых лиц ГК (M±sd)

Изучаемые показатели	Больные ИБС (n=132)	ГК (n=20)
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	5,3±0,9*
ТГ, ммоль/л	1,7±0,3	1,4±0,4*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,9	3,0±0,8*
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97±0,15	1,3±0,2*
АСТ, ЕД	22,9±8,8	19,6±5,1
АЛТ, ЕД	24,9±8,1	20,4±4,4*
ДК, нмоль/мл	24,6 ± 4,9	14,0±2,7*
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,2 ± 0,04	0,12±0,04*
СОД, ед/мл	1780±512	2337±123*
ГП, ед/мл	19,1±6,4	31,4±3,3*
СОД/ГП	93	74*
ЦП, усл.ед.	77,3±17,2	123,9±19,4*
ЦП/ТФ	0,8±0,1	1,2±0,3*

Примечание: * – различия между всеми показателями больных ИБС и условно здоровых лиц ГК достоверны при $p < 0,001$.

у 81% и ГП у 92% больных ИБС по сравнению с таковой в ГК. В среднем у больных ИБС уровень СОД был на 28%, а ГП на 41% ниже, чем в ГК. Отношение СОД/ГП, отражающее сбалансированность функционирования АОФ для поддержания стационарной концентрации активных форм кислорода (АФК), было максимальным у больных ИБС, что свидетельствует о выраженном дисбалансе в системе тканевых АОФ в сторону ОС.

В результате работы АОС ЦП/ТФ предотвращается активация ПОЛ с участием ионов Fe^{2+} . Антиокислительная активность АОС ЦП/ТФ у больных ИБС, перенесших ИМ, методом ЭПР ранее не изучалась. ЭПР-спектроскопия позволяет проследить за изменениями состояния парамагнитных металлоферментов, а, следовательно, и за изменениями биохимических процессов в тканях и крови, не нарушая их целостности [10].

Анализ спектров ЭПР ЦП и ТФ плазмы крови больных ИБС показал их значительную вариабельность. Снижение амплитуды ЦП и ТФ отражает нарушение парамагнитных свойств или активность этих

ферментов. Колебания антиокислительной активности АОС ЦП/ТФ в 1 гр. составили от 0,52 до 1. У 78% больных ИБС она была ниже, чем в ГК, что согласуется с данными об уменьшении активности АОС ЦП/ТФ при стабильной стенокардии и снижении ЦП при остром ИМ [1, 7].

При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены сильные значимые связи: положительная – между уровнями атерогенных липидов и продуктов ПОЛ, отрицательная – между содержанием ОХС и ХС ЛНП и активностью СОД, амплитудой ЭПР-сигнала ЦП; активностью СОД и ТБК-РП. Слабая отрицательная связь – между уровнем ТБК-РП и антиокислительной активностью АОС ЦП/ТФ и ГП, что отражено в таблице 3. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязи состава липидов и параметров ПОЛ-АОЗ, что подтверждает экспериментальные данные об обратной зависимости между ЦП/ТФ и уровнем ОХС [8]. Рост ЦП/ТФ и, соответственно, антиокислительная активность сыворотки – признак резистентности к накоплению ХС и развития атеросклероза.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между показателями про- и антиокислительного статуса больных ИБС

Показатель	ОХС и ХС ЛНП	ТБК-РП
ОХС и ХС	1	0,6*
ДК	0,5*	0,6*
ТБК-РП	0,6*	1
СОД	-0,8*	-0,7**
ГП	-0,17	-0,3**
ЦП	-0,56*	-0,3*
АОС ЦП/ТФ	-0,16	-0,32*

Примечание: корреляционные коэффициенты Пирсона значимы при * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели состава липидов, продуктов ПОЛ, тканевых и плазменных антиокислителей до и после 3 мес. лечения у больных ИБС (M±sd)

Изучаемые показатели	ОГ (n=112)		ГС (n=20)	
	До лечения	3 мес. лечения	До лечения	3 мес. лечения
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	4,6±0,8**	6,5±0,8	6,1±0,7** +
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,9	2,8±0,8**	4,7±0,8	4,2±0,8** +
ХС ЛВП, ммоль/л	0,95±0,15	1,08±0,14**	1,03±0,15	1,07±0,13
ТГ, ммоль/л	1,7±0,3	1,5±0,2**	1,6±0,3	1,5±0,3
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19±0,04	0,19±0,06	0,21±0,04	0,23±0,04* +
ДК, нмоль/мл	24,3±4,9	22,0±7,3*	26,3±4,9	28,7±4,4* +
СОД, ед/мл	1812±494	1762±519	1605±583	1570±488
ГП, ед/мл	19,7±6,6	24,2±9,8**	17,3±5,5	14,3±3,3* +
ЦП плазмы, у.е.	78,1±17,2	81,2±20,2*	73,0±17,2	72,0±15,5
ЦП/ТФ плазмы	0,8±0,1	0,8±0,1	0,79±0,1	0,75±0,1*
АСТ, ЕД	22,4±8,7	32,9±2,9**	26,1±9,3	23,8±6,1 ++
АЛТ, ЕД	25,2±8,1	38,5±12,1**	23,5±8,6	19,7±5,5 +

Примечание: показатели до – после лечения достоверны при * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,0001$. Межгрупповые различия (критерий Манн-Уитни) до лечения недостоверны, после лечения достоверны при + – $p < 0,0001$, ++ – $p = 0,002$.

Таким образом, у больных ИБС: ПИКС наряду с ДЛП выявлены нарушения ферментативной регуляции метаболизма АФК: снижение активности АОС ЦП/ТФ на 33%, СОД на 24 % и ГП на 38% по сравнению со здоровыми, интенсификация ПОЛ – повышение ДК в 1,8 и ТБК-РП в 1,7 раза.

Результаты исследования показали хорошую эффективность статинов как антигиперлипидемических средств. Изменения лабораторных показателей у больных ИБС до и после 3 мес. лечения представлены в таблице 4.

ОХС и ХС ЛНП в ОГ достоверно снизились на 28% и 40%, в ГС – на 6% и 10%. ХС ЛВП в ОГ повысился на 13%, в ГС – на 3,8%. После 3 мес. лечения в ОГ целевые уровни ОХС достигнуты у 65 (58%) больных, ХС ЛНП у 45 (40%) больных, в ГС – ни у одного больного, что согласуется с результатами многоцентровых исследований по изучению гиполипидемического действия статинов. Терапия симвастатином не оказала достоверного влияния на среднее по ОГ содержание ТБК-РП, активность СОД и АОС ЦП/ТФ. Активность ГП возросла на 23%, уровень ДК снизился на 9%. После 3 мес. лечения появились межгрупповые различия в составе липидов, продуктов

ПОЛ, активности ГП (таблица 4). Аспартаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (АСТ и АЛТ) в обеих гр. до и после лечения не выходили за рамки нормы, но в ОГ АСТ повысилась на 47%, АЛТ – на 53%.

Наряду со снижением уровня липидов улучшается функция эндотелия, уменьшается степень ОС и ишемия миокарда [12]. Изменения лабораторных показателей сопровождались улучшением клинического течения заболевания. В обеих гр. отмечено достоверное уменьшение суточного количества эпизодов ишемии миокарда и длительности депрессии сегмента ST (таблица 5).

В ОГ данные показатели снизились на 40% и 42%, соответственно, в ГС – на 37% и 30%. Достоверных различий между гр. до и через 3 мес. лечения не отмечено, однако длительность ишемии миокарда в ОГ больных, получавших статины в течение 3 мес., была на 12% менее выражена.

Известно, что статины подавляют экспрессию проокислительных ферментативных систем и стимулируют выработку ферментов и интермедиаторов с антиокислительными свойствами [6]. С другой стороны, статины могут усиливать ПОЛ [9].

Влияние 3 месячной кардиальной терапии на показатели ЭКГ-мониторирования у больных ИБС (M±sd)

Показатель	ОГ (n=112)		ГС (n=20)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Количество эпизодов ишемии в сутки	4,7±1,9	2,8±1,2*	4,2±1,9	2,7±1,1*
Длительность депрессии сегмента ST в сутки, мин	15,6±5,7	9,1±3,5*	14,8±4,9	10,3±3,5*

Примечание: – различия показателей в гр. до – после лечения достоверны при * – $p < 0,001$; – межгрупповые различия до и после лечения недостоверны (критерий Манн-Уитни).

Таблица 6

Влияние 3-месячной терапии на показатели ЭКГ-мониторирования у больных ИБС в подгруппах 1а и 1б (M±sd)

Показатель	Подгруппа 1а (n=67)		Подгруппа 1б (n=45)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Количество эпизодов ишемии в сутки	4,5± 2,0	2,7±1,2*	4,8±1,8	2,9±1,2*
Длительность депрессии сегмента ST в сутки, мин	15,7±5,8	8,5±2,9*	15,5±5,5	9,8±4,1* ⁺

Примечание: – различия показателей до – после лечения достоверны при * – $p < 0,001$; – межгрупповые различия до лечения недостоверны, после лечения достоверны при ⁺ – $p = 0,04$.

Учитывая противоречивые литературные данные о влиянии статинов на систему ПОЛ-АОЗ, проведен анализ индивидуальных лабораторных показателей до и после 3 мес. лечения симвастатином. Выявлено, что у 67 (60%) больных ОГ снижение атерогенных липидов сопровождалось снижением повышенного содержания ДК на 33% и ТБК-РП на 26% и повышением активности СОД на 13%, ГП на 53%, АОС ЦП/ТФ на 10%. Указанные изменения сопровождались повышением АСТ и АЛТ, однако их уровни не выходили за рамки нормы. У 45 (40%) больных, наоборот, произошла интенсификация процессов ПОЛ в среднем на 30% ($p < 0,001$). Активность ферментов была снижена: СОД – на 23% ($p < 0,001$), ГП – на 26% ($p < 0,001$), АОС ЦП/ТФ – на 15% ($p < 0,001$). При этом произошло двукратное повышение уровней трансаминаз. После проведенного лечения появились отсутствовавшие ранее прямые корреляционные связи между уровнем трансаминаз и содержанием продуктов ПОЛ ($r = 0,56$, $p < 0,001$). При повреждении клеточных мембран, сопровождающихся повышением содержания в плазме крови АСТ и АЛТ, что в ряде случаев рассматривается как ПЭ применения статинов, возможен выход из клеток продуктов ПОЛ: ДК и ТБК-РП.

Выявленные изменения ПОЛ-АОЗ после 3 мес. лечения симвастатином позволили условно разделить больных ИБС ОГ на две подгруппы (1а и 1б).

Известно, что статины снижают уровень убидекаренона – наиболее эффективного антиоксиданта ЛНП в плазме крови, т.к. ингибируют преобразование ГМГ-КоА в мевалонат – его биохимический предшественник [14]. Снижение АОЗ и интенсификация ПОЛ у 40% обследованных больных ИБС, вероятно, объясняются уменьшением убидекаренона под влиянием симвастатина, что подтверждается данными [13] об уменьшении количества убидекаренона в ЛНП при

лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Возможно, у больных подгруппы 1б имеется более выраженное истощение АОЗ вследствие иных причин, например, их генетических особенностей. Благоприятное действие симвастатина на ПОЛ-АОЗ связано с фактом влияния статинов на ряд ключевых ферментов, ответственных за продуцирование и утилизацию АФК, например, эндотелиальную NO-синтазу, НАД(Ф)Н-оксидазу и др. [6, 15]. Можно предполагать, что суммарный антиокислительный эффект статинов за счет влияния на более мощные ключевые про- и антиокислительные механизмы компенсирует их влияние на синтез убидекаренона у больных подгруппы 1а. Результаты исследования показали, что каждый пациент с ИБС и ДЛП имеет индивидуальный ответ на терапию статинами, поэтому использование средних значений уровня липидов и параметров ПОЛ-АОЗ носит весьма условный характер и отражает ситуацию для гр в целом.

По данным ЭКГ-мониторирования в подгруппах 1а и 1б количество эпизодов ишемии снизилось в среднем на 40% ($p < 0,001$). Длительность депрессии ST в подгруппе 1а после 3 мес. лечения была снижена на 46%, в подгруппе 1б – на 37%. При этом после лечения появились достоверные различия между подгруппами в длительности ишемии миокарда. В подгруппе 1б она была достоверно больше ($p = 0,04$), что свидетельствует о важной роли ОС и ослабления АОЗ в патогенезе ишемии миокарда (таблица 6). Полученные данные подтверждаются наличием обратной корреляционной связи между активностью АОС ЦП/ТФ и длительностью ишемии миокарда у больных ИБС ($r = -0,34$, $p = 0,004$).

В последующие 3 мес. больные подгрупп 1а и 1б продолжали прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. С целью коррекции нарушений ПОЛ – АОЗ больные

Таблица 7

Лабораторные показатели в подгруппах А, Б и В до и через 3 мес. после назначения лечения

Показатели	Подгруппа А (n=17)		Подгруппа Б (n=16)		Подгруппа В (n=12)		Межгрупповая достоверность (кр.Манн-Уитни)
	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
ОХС, ммоль/л	5,2±0,8	4,4±0,3*	5,1±0,7	4,5±0,4**	4,9±0,6	4,7±0,5*	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±0,8	2,5±0,4**	3,4±0,7	2,7±0,3**	3,1±0,7	2,8±0,5*	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,2±0,06*	1,01±0,13	1,1±0,10**	1,03±0,12	1,12±0,10*	p ₂₋₄ =0,05
ДК, нмоль/мл	30,1±3,8	14,2±1,9*	31,1±7,3	15,9±2,9*	27,9±2,5	30,0±2,9**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ТБК-РП, нмоль/мг	0,25±0,04	0,13±0,02*	0,27±0,04	0,13±0,02*	0,26±0,03	0,28±0,02	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
СОД, ЕД/мл	1360±394	2010±159*	1186±455	2003±340*	1471±371	1187±396**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ГП, ЕД/мл	13,7±2,4	31,3±4,6*	13,5±1,8	25,5±5,2*	14,5±3,2	12,5±3,1**	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
ЦП/ТФ	0,67±0,07	0,95±0,07*	0,66±0,07	0,9±0,07*	0,68±0,07	0,67±0,05	p ₂₋₄ =0,02, p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,0001
АСТ, ЕД	44,4±14,6	18,8±5,5*	50,3±13,0	18,0±5,8*	51,5±19,4	57,3±13,2	p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001
АЛТ, ЕД	44,5±14,5	18,8±5,5*	45,3±14,0	24,8±6,6*	50,2±10,2	57,3±11,2	p ₂₋₄ =0,004 p ₂₋₆ и p ₄₋₆ <0,001

Примечание: – различия в подгруппах больных ИБС до – после лечения достоверны: * – p<0,001, ** – p<0,01.

Таблица 8

Показатели суточного ЭКГ-мониторирования в подгруппах, получавших антиокислительные препараты с симвастатином в комплексной терапии ИБС и в подгруппе сравнения через 3 и 6 мес. лечения (M ± sd)

Показатель	Подгруппа А (n=17)		Подгруппа Б (n=16)		Подгруппа В (сравн.) (n=12)		Межгрупповая достоверность (критерий Манн-Уитни)
	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	до лечения (3 мес.)	после лечения (6 мес.)	
	1	2	3	4	5	6	
Количество эпизодов ишемии/сут.	2,8 ± 1,2	1,6±0,7**	2,9 ± 1,3	1,7±0,8**	3,0±1,1	2,4±0,7*	p ₂₋₆ =0,04 p ₄₋₆ =0,019
Длительность депрессии ST в сутки, мин	9,6 ± 4,1	4,9±2,2**	9,5 ± 4,2	5,3±2,5**	10,7±3,9	8,2±3,0*	p ₂₋₆ =0,019 p ₄₋₆ =0,0087

Примечание: – различия показателей до – после лечения достоверны при * – p<0,05; ** – p<0,001.

16 подгруппы методом простого распределения были разделены еще на 3 подгруппы в зависимости от проводимого лечения. В подгруппу А включены 17 больных ИБС (средний возраст 58,5±6,6 лет), в течение последующих 3 мес. получавших ЭС в дозе 375 мг/сут., в подгруппу Б – 16 больных (средний возраст 58,9±7,6 лет), получавших препарат убидекаренон в дозе 30 мг/сут. В подгруппу В включены 12 больных (средний возраст 57,7±8,7 лет), не получавших препараты с антиокислительным действием.

К 6 мес. лечения целевые уровни ОХС отмечены в подгруппе А у 76%, в подгруппе Б у 69%, в подгруппе В у 42%, ХС ЛНП у 47%, 27% и 25% больных ИБС, соответственно (таблица 7). Содержание продуктов ПОЛ в подгруппах А и Б достигло уровня здоровых лиц в отличие от подгруппы В, где произошла интенсификация процессов окисления. Лечение в подгруппах А и Б в течение 3 мес. привело к повышению антиокислительной активности тканевых и плазменных ферментов. В подгруппе В СОД снизилась на 19%, ГП на 14%, АОС ЦП/ТФ не изменилась, что сопровождалось достоверным снижением уровней трансаминаз до нормальных значений в подгруппах А и Б (p<0,01) и отсутствием такового в подгруппе В.

Выявлено, что ЭС обладает более благоприятным, чем убидекаренон, действием на ХС ЛВП (p<0,05), ГП (p=0,01), АОС ЦП/ТФ (p=0,02), АЛТ (p=0,004) при одинаковом положительном влиянии на состав липидов и продуктов ПОЛ. Лабораторные показатели в подгруппе 1а за период лечения находились в пределах нормы.

После лечения в подгруппах А и Б суточное количество эпизодов ишемии и длительность депрессии ST достоверно снизились в среднем на 40%, в подгруппе В – на 20% (таблица 8). В подгруппе 1а – на 30% и 8%. Появились отсутствовавшие ранее достоверные различия показателей между подгруппами. В подгруппах А и Б количество эпизодов ишемии (p=0,04 и p=0,02 соответственно) и длительность депрессии ST (p=0,01 и p=0,009) были достоверно меньше, чем в подгруппе сравнения В, что подтверждает литературные данные о положительном воздействии препаратов на течение ИБС [2, 4, 5, 11].

Таким образом, антиокислительные препараты осуществляют защитный эффект, снижая содержание продуктов ПОЛ, вероятно, вследствие инактивации липидных радикалов, а также индуцируя увеличение

активности АОС ЦП/ТФ в плазме крови больных ИБС. Полученные результаты свидетельствуют о возможностях коррекции нарушений АОЗ и уровней печеночных трансаминаз с помощью этих препаратов с широкими фармакологическими свойствами, используемых наряду со статинами в комплексной терапии больных ИБС с изменениями ПОЛ-АОЗ, что сопровождается уменьшением длительности ишемии миокарда.

Заключение

Больные ИБС: ПИСК с ДЛП имеют достоверные изменения ПОЛ-АОЗ в виде накопления ДК и ТБК-РП, снижения антиокислительной активности тканевых ферментов СОД на 28% и ГП на 41% и АОС ЦП/ТФ на 33% по сравнению с условно здоровыми людьми. Активность АОС ЦП/ТФ в плазме крови обратно коррелирует с длительностью ишемии миокарда ($r=-0,34$, $p=0,004$).

Литература

1. Belaya O.L., Bayder L.M., Kuropteva Z.V. Study of antioxidant system ceruloplasmin/transferrin blood and plasma activity in stable coronary heart disease patients by electronic spin resonance. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry 2006; 4: 46-9. Russian (Белая О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В. Изучение активности антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин в крови и плазме у больных ИБС со стабильной стенокардией II и III ФК методом электронного парамагнитного резонанса. *Вопр биол мед и фармацевт хим* 2006; 4: 46-9).
2. Belaya O.L., Bayder L.M., Kuropteva Z.V. Study of antioxidant mexydol effect on contents of plasma proteins ceruloplasmin and transferrin and lipid peroxidation in stable coronary heart disease patients with dyslipidemia. News of medical-biological sciences 2005; 2: 71-6. Russian (Белая О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В. Изучение действия антиоксидантного препарата мексидол на содержание плазменных белков церулоплазмина и трансферрина и процессы перекисного окисления липидов у больных стабильными формами ИБС с дислипидемией. *Нов мед-биолог наук* 2005; 2: 71-6).
3. Burlakova E.B. Bioantioxidants: yesterday, today, tomorrow. In: Panorama of modern chemistry of Russia. Chemical and biological kinetic, new horizons. Moscow: Chemistry; 2005.2.pp.10-46. (Russian Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты: вчера, сегодня, завтра. Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика, новые горизонты. М. «Химия» 2005; 2: 10-46).
4. Golikov A.P., Polumiskov V.Yu., Mikhin V.P., et al. Antioxidants-cytoprotectors in cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 6: 66-74. Russian (Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6: 66-74).
5. Gorokhova S.G. Coenzyme Q₁₀ in adjuvant therapy of cardiovascular disease. Russian Medical Journal 2008;16: 11: 558-1560. Russian (Горохова С.Г. Коэнзим Q₁₀ в адьювантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ* 2008;16 (11): 1558-60).
6. Drinitzina S.V., Zateichikov D.A. Antioxidant properties of statins. Cardiology 2005; 45: 4:65-72. Russian (Дриницына С.В., Затейщиков Д.А. Антиоксидантные свойства статинов. *Кардиология* 2005; 45: 4: 65-72).
7. Zakirova A.N. Clinical and haemodynamic effects of antioxidant ceruloplasmin in coronary heart disease patients. Cardiology 1995; 3:33-35. Russian (Закирова А.Н. Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмина у больных ИБС. *Кардиология* 1995; 3: 33-5).
8. Kozlov A.V., Sergienko V.I., Vladimirov Yu.A. et al. Antioxidant system ceruloplasmin/transferrin in experimental hypercholesterinemia. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1984; 12: 668-671. Russian (Козлов А.В., Сергиенко В.И., Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Антиоксидантная система трансферрин – церулоплазмин при экспериментальной гиперхолестеринемии. *Бюлл экпер биол* 1984;12: 668-71).
9. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Antioxidants in complex therapy of atherosclerosis: pro et contra. Cardiology 2004; 2: 72-81. Russian (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология* 2004; 2: 72-81).
10. Podoprigrorova V.G. ESR-spectroscopy of antioxidant system ceruloplasmin/transferrin in clinical practice. Materials of 4-th National scientific and practical Conference with international participation «Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health».Smolensk 2005; pp.82-3. Russian (Подопригорова В.Г. ЭПР-спектроскопия антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин в клинической практике. Сб. трудов «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». 4-ая национальная научно-практическая конференция с международным участием. Смоленск 2005; 82-3).
11. Smirnov L.D. Structure, pharmacologic properties and medical use of heteroaromatic antioxidants. In: Panorama of modern chemistry of Russia. Chemical and biological kinetic, new horizons. Moscow: Chemistry; 2005. 2.pp.112-7. Russian (Смирнов Л.Д. Структура, фармакологические свойства и медицинское применение гетероароматических антиоксидантов. Панорама современной химии России. Химическая и биологическая кинетика, новые горизонты. М. «Химия» 2005; 2: 112-7).
12. Deedwania P., Stone P.H., Merz C.N.B., et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation 2007; 115: 700-7.
13. Mortensen S., Leth A., Agner E, et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Mol Aspects Med 1997; 18: 137-44.
14. Palomaki A., Malminiemi K., Solakivi T. Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo. J Lipid Res 1998;39: 1430-7.
15. Wagner A.H., Kohler T., Ruckschloss U., et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 61-6.