

ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ, АЗОТУ ОКСИДУ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, АНТИОКСИДАНТІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ: МОЖЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

С.М. Малахова

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: ліпіди крові, азоту оксид, маркери запалення, антиоксиданти, аторвастатин, убінон, ω -3 поліненасичені жирні кислоти.

У численних клінічних дослідженнях продемонстровано, що ліпідознижувальна терапія (насамперед статини) ефективно впливає на ліпідний профіль крові, що сприяє зменшенню кардіоваскулярного ризику [7, 10, 12, 14]. Серед статинів аторвастатин є найефективнішим [1, 5, 8, 17]. Але сучасний погляд на гіполіпідемічну терапію не обмежується корекцією показників ліпідного спектра крові. На сьогодні багато уваги приділяють плейотропним ефектам, які відіграють не менш важливу роль у зниженні ризику кардіоваскулярних подій [6, 9, 15, 16, 18—21]. Саме тому перспективними вважають комбінацію статину з іншим ліпідокоригувальним препаратом, що дало б змогу, з одного боку, підсилити гіполіпідемічну і плейотропну дії статину, з іншого — унеможливити небажані побічні ефекти.

У цьому напрямку перспективними є комбінація статину з убіноном та з ω -3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК).

Омега-3 ПНЖК сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, модулюють утворення вільних радикалів і перекисного окиснення ліпідів, мають протизапальні, антикоагулянтні та антигіпертензивні ефекти [2, 13, 21]. Головний гіполіпідемічний ефект ω -3 ПНЖК пов'язаний зі здатністю пригнічувати синтез холестерину ліпопротеїдів низької щільності, одночасно підвищуючи рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, а також синтез тригліцеридів і аполіпопротеїну В.

Відомо, що убінон є потужним ендогенним антиоксидантом, що може самостійно відновлювати свою активність. Поповнення дефіциту убінону в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями запобігає пошкодженню клітин вільними радикалами, сприяє зниженню перекисного окиснення ліпідів, зниженню активності запалення та нормалізації артеріального тиску. Встановлено, що убінон впливає на всі фракції ліпідів, сприяючи

ефективнішому зниженню рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності [4, 11].

Мета роботи — порівняти гіполіпідемічні та деякі плейотропні ефекти монотерапії аторвастатином і комбінованого лікування — аторвастатином з убіноном та аторвастатином з ω -3 поліненасиченими жирними кислотами — у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 150 пацієнтів (99 чоловіків і 51 жінку) віком 41—70 років (середній вік $56,2 \pm 1,2$ року), високого кардіоваскулярного ризику, з верифікованим діагнозом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Хворих було розподілено на три групи. Всім пацієнтам було призначено терапію, передбачену стандартами, гіполіпідемічними засобами. Хворі I (контрольної) групи приймали аторвастатин у дозі 20 мг/добу. Пацієнти II і III групи отримували комбіноване ліпідознижувальне лікування: аторвастатин 10 мг/добу з убіноном 60 мг/добу і аторвастатин 10 мг/добу з ω -3 ПНЖК 1 г/добу відповідно. Період спостереження становив 6 міс.

Визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) біохімічним методом на біохімічному фотометрі Integra 400+ виробництва Roche Diagnostics (Німеччина). Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою [7]:

$$ІА = ЗХС - ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ.$$

Рівень не-ХС ЛПВЩ розраховували як різницю між ЗХС і ХС ЛПВЩ [7]. Визначали маркери запалення (С-реактивний білок (С-РБ), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)), азоту оксид (NO_2 , NO_3 , $NO_2 + NO_3$), антиоксиданти (мелатонін).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протягом періоду спостереження не зареєстровано випадків дестабілізації перебігу стенокардії, гіпертонічної хвороби і повторної госпіталізації. В одного пацієнта, що приймав убінон, з'явилися симптоми диспепсії після самостійного збільшення дози в два рази. Після зменшення дози побічна дія нівелювалася самостійно. Один хворий із III групи вказав на появу відрижки, печії, що не потребувало припинення вживання препарату.

У процесі лікування спостерігається вірогідна динаміка показників усіх фракцій ліпідів (табл. 1) незалежно від підходу до ліпідокоригувальної терапії. Наслідок — зниження рівня не-ХС ЛПВЩ ($p < 0,001$) і ІА ($p < 0,001$). Окремо слід вказати на зниження рівня ТГ у пацієнтів III групи, що мали високий ступінь статистичної вірогідності ($p < 0,01$) порівняно з хворими I і II групи. Як засвідчили результати, комбінація аторвастатину з іншим препаратом має низку переваг щодо виразнішої динаміки деяких показників ліпідного спектра крові, за рахунок адитивної дії останніх у разі поєднаного застосування з аторвастатином. А саме, комбінація аторвастатину з убіноном сприяє більше вираженій динаміці ХС ЛПНЩ: $-47,7\%$ порівняно з пацієнтами I і III групи, де цей показник знизився на $35,4$ і $38,6\%$ відповідно. Додавання до аторвастатину ω -3 ПНЖК сприяє більшій динаміці ХС ЛПВЩ та ТГ $+23,1$ і $-29,9\%$ порівняно з пацієнтами I і II групи, де динаміка ХС ЛПВЩ $+9,4$ і $+15,3\%$ відповідно, ТГ $-27,1$ та $-25,8\%$.

Сучасні рекомендації регламентують визначення не-ХС ЛПВЩ та ІА як високоінформативних показників атерогенності плазми крові. Так, за нашими даними, комбінування аторвастатину з убіноном або з ω -3 ПНЖК сприяє ефективнішій корекції не-ХС ЛПВЩ та ІА, ніж монотерапія аторвастатином. Більшою мірою це стосується поєднання аторвастатину з ω -3 ПНЖК, що зумовлено здатністю ω -3 ПНЖК виявляти адитивну дію в разі застосування з аторвастатином.

Сучасна оцінка ефективності гіполіпемічної терапії передбачає досягнення цільових рівнів усіх фракцій ліпідів. Цільові рівні ЗХС були у 70% пацієнтів I групи, у $76,0\%$ — II групи, в $78,0\%$ — III групи, ХС ЛПВЩ — у $62,0$; $68,0$ і $78,0\%$ пацієнтів I, II, III групи відповідно. Цільових рівнів ХС ЛПНЩ досягнуто в $72,0\%$ пацієнтів контрольної групи, $78,0$ і $72,0\%$ — у хворих II та III груп. Цільові рівні ТГ були в $70,0$; $74,0$ і $81,0\%$ пацієнтів I, II, III групи. Таким чином, комбінована гіполіпемічна терапія протягом 6 міс дає змогу досягти цільових рівнів ліпідів у більшій кількості пацієнтів, ніж монотерапія аторвастатином. Комбінування аторвастатину з убіноном має перевагу в досягненні цільових рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ, з ω -3 ПНЖК — ЗХС, ХС ЛПВЩ і ТГ.

Виявлення плейотропних ефектів застосованої гіполіпемічної терапії відображено в табл. 2.

У всіх хворих на початку дослідження реєструється підвищення рівня С-РБ і ЦІК, а в процесі лікування простежується тенденція до зниження (див. табл. 2). Динаміка С-РБ статистично вірогідна тільки між результатами пацієнтів I і III групи: $-35,8$ та $-64,6\%$ відповідно ($p < 0,05$). Динаміка ЦІК не залежно від підходу до ліпідокоригувальної терапії істотно не відрізнялася, статистично невірогідна. У великомасштабних дослідженнях доведено, що рівень С-РБ найінформативніший для оцінки ризику кардіоваскулярної патології. Таким чином, комбінування аторвастатину з ω -3 ПНЖК сприяє зниженню активності запалення при атеросклерозі, зменшуючи ступінь ризику кардіоваскулярної патології.

Рівень азоту оксиду зростає в процесі лікування у всіх трьох групах. Найінтенсивніше синтез азоту оксиду відбувався у хворих, які приймали додатково до аторвастатину ω -3 ПНЖК (див. табл. 2), що зумовлено самостійною здатністю ω -3 ПНЖК регулювати функцію ендотелію. Причому різниця статистично достовірна між пацієнтами I і III ($p < 0,05$) та II і III групи ($p < 0,05$).

Антиоксидантна активність сироватки крові зростала в процесі лікування у всіх пацієнтів.

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові в обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Показник		I група (n = 50)	II група (n = 50)	III група (n = 50)
ЗХС, ммоль/л	До лікування	6,14 \pm 0,21	6,41 \pm 0,33	6,39 \pm 0,28
	Через 6 міс	4,64 \pm 0,15***	4,36 \pm 0,07***	4,33 \pm 0,09***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	1,17 \pm 0,03	1,11 \pm 0,02	1,04 \pm 0,04
	Через 6 міс	1,28 \pm 0,06*	1,28 \pm 0,04***	1,28 \pm 0,05***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	3,84 \pm 0,52	4,36 \pm 0,62	3,73 \pm 0,23
	Через 6 міс	2,48 \pm 0,20*	2,28 \pm 0,11**	2,29 \pm 0,13**
ТГ, ммоль/л	До лікування	2,07 \pm 0,21	1,82 \pm 0,17	1,84 \pm 0,18
	Через 6 міс	1,51 \pm 0,12*	1,36 \pm 0,17	1,29 \pm 0,12**
Не-ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	4,85 \pm 0,23	5,30 \pm 0,32	5,28 \pm 0,33
	Через 6 міс	3,29 \pm 0,20***	3,08 \pm 0,07***	3,05 \pm 0,11***
ІА, ммоль/л	До лікування	4,56 \pm 0,35	4,81 \pm 0,36	5,48 \pm 0,46
	Через 6 міс	2,86 \pm 0,30***	2,51 \pm 0,11***	2,46 \pm 0,14***

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ порівняно зі значенням показника до лікування.

Таблиця 2. Динаміка деяких біохімічних показників у обстежених пацієнтів (M ± m)

Показник		I група (n = 50)	Δ, %	II група (n = 50)	Δ, %	III група (n = 50)	Δ, %
С-РБ, мг/л	До лікування	6,31 ± 0,95	-35,8	6,36 ± 0,72	-52,7	6,02 ± 0,62	-64,6
	Через 6 міс	4,05 ± 0,72*		3,01 ± 0,81***		2,13 ± 0,53***	
ЦІК, ум. од.	До лікування	10,34 ± 0,69	-32,2	10,66 ± 0,87	-36,9	9,36 ± 0,77	-38,8
	Через 6 міс	7,01 ± 0,26***		6,72 ± 0,23***		5,73 ± 0,31***	
NO ₂ , мкмоль/л	До лікування	5,7 ± 0,6	+64,9	6,1 ± 0,4	+55,7	4,9 ± 0,8	+87,8
	Через 6 міс	9,4 ± 1,0***		9,5 ± 0,6****		9,2 ± 0,7****	
NO ₃ , мкмоль/л	До лікування	10,5 ± 0,7	+32,4	10,7 ± 0,3	+25,2	10,2 ± 0,7	+44,1
	Через 6 міс	13,9 ± 1,5*		13,4 ± 0,6****		14,7 ± 1,3***	
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	До лікування	16,2 ± 1,0	+37,7	16,8 ± 1,0	+35,7	15,1 ± 1,0	+58,3
	Через 6 міс	22,3 ± 1,9****		22,8 ± 0,6****		23,9 ± 1,0****	
Мелатонін, нмоль/л	До лікування	0,618 ± 0,064	+10,4	0,561 ± 0,033	+26,0	0,607 ± 0,046	+12,4
	Через 6 міс	0,682 ± 0,037		0,707 ± 0,033***		0,682 ± 0,031	

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$ порівняно з показником до лікування.

Максимально інтенсивно — в II групі ($p < 0,05$), поєднання аторвастатину з убіноном має адитивний вплив на плейотропні ефекти аторвастатину.

ВИСНОВКИ

Комбіноване гіполіпідемічне лікування протягом 6 міс має переваги перед монотерапією аторвастатином.

Адитивні ефекти убінону і ω-3 ПНЖК мають свої особливості. А саме, комбінація аторвастатина з убіноном сприяє виразнішій динаміці ЗХС і ХС ЛПНЩ, з ω-3 ПНЖК — ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, не-ХС ЛПВЩ і ІА.

Досягнення цільових рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ спостерігалось більше в разі поєданого застосування аторвастатину з убіноном, ЗХС, ХС ЛПВЩ і ТГ — з ω-3 ПНЖК.

Плейотропні ефекти аторвастатину більше визначалися у випадках комбінації останнього з убіноном та ω-3 ПНЖК. А саме, виразніший ступінь активності запалення (за рівнем С-РБ) та ендотеліальної дисфункції (за рівнями NO₂, NO₃, NO₂+NO₃) змінювався на тлі застосування аторвастатину з ω-3 ПНЖК, антиоксидантна активність сироватки крові (за рівнем мелатоніну) — з убіноном.

ПЕРСПЕКТИВА ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Оскільки гіполіпідемічна терапія є тривалою, потрібно контролювати загальноклінічний стан пацієнтів і результати біохімічних досліджень. Як свідчать результати, застосування протягом 6 міс аторвастатину з убіноном або з ω-3 ПНЖК ефективніше за низкою показників, ніж монотерапія аторвастатином, а тому перспективніше і потребує подальших тривалих спостережень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов А.М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология.— 2008.— № 8.— С. 60—68.
2. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убиноне (коэнзиме Q10) // РМЖ.— 2006.— № 4.— С. 9—18.
3. Курята А.В., Фролова Е.А. Влияние омега-3 ПНЖК на липидный обмен и функцию эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек // Здоров'я України.— 2009.— № 3.— С. 35.
4. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 37—47.
5. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Пономарева Г.В., Моисеенко О.И. Применение аторвастатина у больных с нарушениями липидного обмена (Исследование эффективности и переносимости препарата) // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 5.— С. 68—74.

6. Менеджмент дислипидемий у пациентов высокого кардиометаболического риска. Консенсус ADA і ACC (2008) // Medicine Review.— 2008.— № 3.— С. 14—20.
7. Несукай Е.Г., Пономарева Г.В. Результаты изучения эффективности и переносимости аторвастатина у больных с дислипидемией // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 3.— С. 89—91.
8. Оганов Р.Г. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеротромбозом // Ліки України.— 2007.— № 7.— С. 51.
9. Стуров Н.В. Статины: наиболее важные аспекты применения // Здоров'я України.— 2008.— № 5.— С. 6—9.
10. Харченко А.В., Шарова В.Г. Применение кудесана у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Кардиология.— 2007.— № 3.— С. 39—43.
11. Химмон Л.В., Лысенко Г.И., Яценко О.Б. и др. Атеросклероз: современные подходы к ведению пациентов // Рациональная фармакотерапия.— 2008.— № 1 (06).— С. 32—41.

12. Яблучанский Н.И. Аторвастатин: отчет о достижениях // Новости медиц. и фармац.— 2008.— № 241.— С. 51—54.
13. Яковлева О.А., Марченко К.Г., Косован А.И. Омега-3 жирные кислоты: от физиологического значения к доказательной медицине // Рациональная фармакотерапия.— 2008.— № 2.— С. 42—46.
14. Armitage J. The safety of statins in clinical practice // Lancet.— 2007.— Vol. 607.— P. 16—18.
15. Ito M.K., Talbert R.L., Tsimikas S. Statin-associated pleiotropic: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction // Pharmacotherapy.— 2006.— Vol. 26.— P. 85—97.
16. John S., Delles C., Jacobi J., Schlaich M.P. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 37.— P. 1351—1355.
17. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 2005.— Vol. 45.— P. 89—118.
18. Nissen S.E., Tuzcu L., Schoenhagen P. et al., for REVERSAL Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 29—38.
19. Ridker P.M., Cannon C.P. et al., for PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 20—28.
20. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipids Lowering Arm (ASCOT-LLA) // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 1149—1158.
21. Taneva L., Borucki K., Wiens. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97.— P. 1002—1006.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, АЗОТА ОКСИДА, МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, АНТИОКСИДАНТОВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С.Н. Малахова

Обследовано 150 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. I группа (n = 50) получала аторвастатин 20 мг/сут, II группа (n = 50) — аторвастатин 10 мг/сут и убинон 60 мг/сут, III группа (n = 50) — аторвастатин 10 мг/сут и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 1 г/сут. Комбинированная гипOLIПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ оказалась более эффективной, чем монотерапия аторвастатином. У пациентов, принимавших этот препарат с убиноном, достигнута лучшая динамика показателей общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); аторвастатин с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами — ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), не-ХС ЛПВП и индекса атерогенности. Целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП больше достигли пациенты, принимавшие аторвастатин с убиноном; ОХС, ХС ЛПВП и ТГ — аторвастатин с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Плейотропные эффекты аторвастатина были более выражены при комбинации аторвастатина с убиноном (антиоксидантная активность сыворотки крови по уровню мелатонина) и с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (противовоспалительный эффект по уровню С-реактивного белка, эндотелиальная дисфункция по уровням NO₂, NO₃, NO₂ + NO₃).

INDEXES OF LIPID SPECTRUM, NITRIC OXIDE, MARKERS OF INFLAMMATION, ANTIOXIDANTS AND THEIR CORRECTION: POSSIBILITIES OF COMBINED HYPOLIPIDEMIC THERAPY

S.M. Malakhova

The investigation has been held on 150 patients with high cardiovascular risk. Patients of 1 group (n = 50) were treated with atorvastatin in a dose of 10 mg/day, of the 2 group (n = 50) — atorvastatin 10 mg/day and ubinon 60 mg/day, 3 group (n = 50) — atorvastatin in dose of 10 mg/day and omega-3 polyunsaturated fatty acid in a dose of 1gr/day. The combined hypOLIPIDEMIC THERAPY appeared to be more effective, than monotherapy with atorvastatin. In patients, who received atorvastatin in combination with ubinon, the greater dynamics was gained in the indices of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), omega-3 polyunsaturated fatty acid — TC, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), non-HDL-C and atherogenic index (IA). The target levels of TC and LDL-C were achieved in the patients treated with atorvastatin and ubinon, TC, HDL-C and TG — in the group of atorvastatin with omega-3 polyunsaturated fatty acid. Pleiotropic atorvastatin effects were more expressed in the case of combination with ubinon (blood serum antioxidants activity by melatonin level) and with omega-3 polyunsaturated fatty acid (anti-inflammatory effect by the level of C-reactive protein and endothelial dysfunction by levels of NO₂, NO₃, NO₂ + NO₃).