

ОЦІНКА МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (ІХС) НА ОСНОВІ МІСЯЧНОГО КУРСУ ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ (СЕТ) ПОРІВНЯНО З СИМВАСТАТИНОМ

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско АМН України
Інститут біохімії ім. О.В. Палладина НАН України

ОЦІНКА МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (ІХС) НА ОСНОВІ МІСЯЧНОГО КУРСУ ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ (СЕТ) ПОРІВНЯНО З СИМВАСТАТИНОМ – ІХС залишається актуальною проблемою в сучасній кардіології та потребує подальшого вивчення. Лікування пацієнтів, що страждають на ІХС з синдромом дисліпідемії, включає комплексну дію на ліпідний спектр крові та функцію ендотелію. Метою нашого дослідження було вивчити вплив ліпідокоригуючої терапії на показники ліпідного профілю та функції ендотелію (за рівнем NO_2^- , NO_3^- та сумарної активності NO-синтази (NOS) в еритроцитах та плазмі крові) у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії порівняно з групою практично здорових осіб (n=30). Обстежених хворих розподілено на 2 групи залежно від використаної протягом місяця ліпідокоригуючої терапії: група W (n=40) отримувала вобензім; група S (n=35) – симвастатин. Після лікування відмічено вірогідне покращення показників ліпідного профілю, більш виражене на фоні симвастатину, ніж вобензіму; погіршення ферментативної активності печінки при лікуванні симвастатином; терапія вобензімом в більшій мірі, на відміну від симвастатину, позитивно впливала на показники функції ендотелію.

Отримані статистично виявлені зміни клінічних показників обстежених хворих на фоні застосування ліпідокоригуючої терапії протягом місяця потребують подальших досліджень, пов'язаних з вивченням впливу СЕТ на показники ліпідного профілю та функціональну здатність ендотелію у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії.

ОЦЕНКА МЕТОДОВ КОРЕКЦИИ СИНДРОМА ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) НА ОСНОВЕ МЕСЯЧНОГО КУРСА ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ (СЭТ) В СРАВНЕНИИ С СИМВАСТАТИНОМ – ИБС остается актуальной проблемой в современной кардиологии и нуждается в последующем изучении. Лечение пациентов, которые страдают ИБС с синдромом дислипидемии, включает комплексное действие на липидный спектр крови и функцию эндотелия. Целью нашего исследования было изучить влияние липидокоригующей терапии на показатели липидного профиля и функции эндотелия (по уровню NO_2^- , NO_3^- и суммарной активности NO-синтазы (NOS) в эритроцитах и плазме крови) у больных на ИБС с синдромом дислипидемии сравнительно с группой практически здоровых субъектов (n=30). Обследованные больные распределены на 2 группы в зависимости от использованной на протяжении месяца липидокоригующей терапии: группа W (n=40) получала вобензим; группа S (n=35) – симвастатин. После лечения отмечено достоверное улучшение показателей липидного профиля, более выраженное на фоне симвастатина, чем вобензима; ухудшение ферментативной активности печенки при лечении симвастатином; терапия вобензімом в большей мере, в отличие от симвастатина, положительно влияла на показатели функции эндотелия.

Полученные статистически обнаруженные изменения клинических показателей обследованных больных на фоне применения липидокоригующей терапии на протяжении месяца нуждаются в последующих исследованиях, связанных с изучением влияния СЕТ на показатели липидного профиля и функциональную способность эндотелия у больных на ИХС с синдромом дислипидемии.

EVALUATION METHODS CORRECTIONS SYNDROME OF DISLIPIDEMIA AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) BY USING SYSTEM ENZYME THERAPY (SET) IN COMPARING WITH SIMVASTATIN – IHD is actual problem in cardiology now and needs to further studying. Therapy pts with IHD and syndrome of dislipidemia include complex influence on lipids and endothelial function. The aim of our study was to establish influence lipids correction therapy on lipids indexes and endothelial function (with determine level of NO_2^- , NO_3^- and activity NO-synthase in erythrocytes and blood plasma) at pts with IHD and syndrome of dislipidemia (n=75) in comparing with control group (n=30) – healthy people. Examined pts was divided on 2 groups in depending of type using therapy during the 1 month: group W (n=40) received vobenzym, group S (n=35) – simvastatin. After therapy we registered statistical validity improvement of lipids indexes in the highest degree by simvastatin then therapy by vobenzym; worsening hepar enzymes activity by therapy simvastatin; therapy by vobenzym had positive influence in the highest degree then therapy by simvastatin on indexes of endothelial function.

Statistical validity changes of pts clinical parameters that received by us in results of using lipids correction therapy during the 1 month needs to further studying combined with studying influence SET on lipids indexes and

endothelial function at patients with ischemic heart disease and syndrome of dislipidemia.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, синдром дисліпідемії, дисфункція ендотелію, системна ензимотерапія, симвастатин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром дислипидемии, дисфункция эндотелия, системная энзимотерапия, симвастатин.

Key words: ischemic heart trouble, syndrome of dyslipidemia, dysfunction of endothelium, system enzymotherapy, simvastatin.

ВСТУП У сучасній кардіології ІХС залишається найважливішою медичною проблемою, що має різні соціальні і економічні наслідки. Статистичні дані ВООЗ свідчать про значну поширеність ІХС у всіх країнах світу, причому за останні 50 років її частота значно зросла і продовжує збільшуватися у міру старіння працездатного населення [3, 8, 13].

Патоморфологічним субстратом ІХС є атеросклерозне ураження судинного русла. Сучасні концепції атеросклерозу виходять з того, що це захворювання має багато чинників, в розвитку його важливу роль виконують специфічні зміни ліпідного метаболізму, стан судинної стінки, гіпертонічна хвороба (ГХ) і безліч інших чинників. Про прогресування і активність атеросклерозного процесу судять за рівнем ХС, ТГ, вмістом ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП в плазмі крові і їх транспортних білків. Доведено, що збільшення вмісту ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП і ТГ в поєднанні з пониженою концентрацією ХС-ЛПВП підвищує ризик смертності і розвитку серцево-судинних захворювань [9, 11, 14]. Відомо, що вже на початкових етапах атеросклерозного ураження артерій відбувається пошкодження клітин ендотелію, що в свою чергу формує патологічний стан, який називають ендотеліальною дисфункцією, і обумовлює розвиток порушення ендотеліозалежної вазодилатації з неадекватною вазоконстрикцією [5, 10].

Таким чином, лікування атеросклерозу допускає використання різних методів. В даний час існує ряд лікарських препаратів, а також хірургічних і немедикаментозних методів терапії, які застосовуються як антиатеросклерозні.

Препарати групи статинів є універсальними коректорами гіперліпідемічних станів, проте вони не здатні розв'язати дану проблему, наприклад, у осіб з моногенними спадковими дисліпідеміями [3]. Також до числа недоліків лікарських засобів цієї групи відносять наявність таких побічних ефектів (за частіше пов'язаних з дозозалежним ефектом), як безсимптомне підвищення печінкових трансаміназ, гепатотоксичність, розвиток міопатій, тератогенність [1]. Враховуючи важливість своєчасної корекції порушень ліпідного метаболізму в лікуванні пацієнтів з ІХС і синдромом дисліпідемії і наявність вищезазначених побічних ефектів у стандартних гіполіпідемічних препаратів, виникає необхідність в пошуку альтернативних методів терапії, що володіють в рівній мірі ефективною ліпідознижуючою і безпечною дією.

У даний час комбіновані препарати СЕТ застосовуються в різних галузях медицини, у тому числі і при лікуванні ряду серцево-судинних захворювань. Рядом дослідників встановлено поліпшення показників ліпідного обміну та імунотерапії у пацієнтів з різними формами ІХС на фоні базисного лікування в комплексі з СЕТ [2, 4, 6, 7]. Оскільки в доступній літературі недостатньо дослідницьких робіт, що вивчають стан ліпідного профілю на фоні дисфункції ендотелію у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії, ми вирішили продовжити детальніше вивчення даного питання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ Вивчення впливу ліпідокоригуючої терапії на показники ліпідного профілю і функції ендотелію (рівні стабільних метаболітів NO, активність NO-синтази в плазмі крові і еритроцитах) у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Залучені до дослідження пацієнти з ІХС були розділені на 2 групи залежно від застосованої ліпідокоригуючої терапії протягом місяця: група W (n=40) одержувала вобензим 9-15 драже/добу; група S (n=35) одержувала симвастатин 10-20 мг/добу. У групу W увійшло 30 ([75,0±6,9] %) чоловіків і 10 ([25,0±6,9] %) жінок, середній вік 54,3±1,3, середня тривалість захворювання – [5,5±0,8] року. У групу S увійшло 21 ([60,0±8,4] %) чоловік і 14 ([40,0±8,4] %) жінок, середній вік – 55,7±1,2, p<0,05, середня тривалість захворювання – [6,1±0,8] року, p<0,05. Поєднання ІХС з ГБ спостерігалось у 20 ([50,0±8,0] %) пацієнтів групи W і 16 ([45,7±8,5] %) групи S, p<0,05. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб з виключенням за сукупністю клініко-інструментальних даних діагнозом ІХС, нормотонією і показниками ліпідного обміну в межах лабораторних норм. Всі пацієнти, крім призначеної на період дослідження гіполіпідемічної терапії одержували базисне лікування ІХС в індивідуально підібраних добових дозах. Динаміку біохімічних і клінічних показників оцінювали через місяць після початку терапії. Середні початкові

рівні параметрів, що вивчаються, не мали достовірних відмінностей між групами W і S.

Використовували стандартні клініко-інструментальні методи обстеження хворих (фізикальні, лабораторні, біохімічні, ЕКГ, ЕхоКГ, ВЕМ). Функцію ендотелію вивчали за рівнем стабільних метаболітів NO: нітрит-аніону (NO₂⁻) за допомогою реактиву Гріса за методом Green L.S. et al. [12] в нашій модифікації; нітрат-аніону (NO₃⁻) в плазмі крові і еритроцитах за допомогою бруцинового реактиву; сумарної активності NOS за модифікованим нами класичним методом [15] для спектрофотометричного вимірювання NO₂⁻. Визначали показник співвідношення NO₂⁻/NO₃⁻ в плазмі крові і еритроцитах.

Обробку матеріалу проводили за допомогою методів аналітичної статистики з використанням t-критерію (достовірними вважали результати при p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз даних ліпідного профілю показав (табл. 1), що через місяць після початку ліпідокоригуючої терапії середні показники ТГ, фракції ЛПНП і NO достовірно знизилися в обох групах, причому не більш виражене поліпшення спостерігалось при прийманні симвастатину (p<0,001). Крім того, в цій групі істотно збільшився середній рівень ЛПВП і навіть досяг значення контролю. В групі W не виявлено достовірної динаміки даної фракції. Аналіз ХС-ЛПОНП виявив закономірності, які аналогічні ТГ, оскільки він є похідним від останніх.

Таблиця 1. Особливості ліпідного профілю в динаміці лікування у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії, M±m

Показник	Група W, n=40		Група S, n=35		Контроль, n=30
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ХС, мг/дл	242,1±1,9 ^c	213,2±3,5 ^{ce}	243,3±2,0 ^c	198,8±2,6 ^{cei}	156,0±1,2
ТГ, мг/дл	164,8±15,8 ^c	143,7±11,4 ^{cd}	176,1±10,4 ^c	136,6±6,9 ^{ce}	73,3±4,1
ЛПВП, мг/дл	45,62±1,52 ^c	47,65±1,34 ^c	48,49±2,11 ^c	55,86±1,25 ^{fk}	57,40±0,63
ЛПНП, мг/дл	163,5±3,3 ^c	136,8±3,8 ^{ce}	159,6±3,4 ^c	115,6±3,6 ^{egk}	83,9±1,5
ЛПОНП, мг/дл	32,96±3,15 ^c	28,74±2,27 ^{cd}	35,21±2,08 ^c	27,31±1,37 ^{ce}	14,67±0,82
КА, од.	4,52±0,18 ^c	3,64±0,17 ^{ce}	4,27±0,19 ^c	2,63±0,10 ^{egk}	1,73±0,03

Примітки: 1. ^{a, b, c} – різниця достовірна при порівнянні з контрольною групою, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

2. ^{d, f, g} – різниця достовірна при порівнянні з рівнем до лікування, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

3. ^{h, i, do} – різниця достовірна при порівнянні груп W і S, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

При зіставленні індивідуальних даних ліпідогам після місяця лікування відмічено, що цільовий рівень ХС в групі S був досягнутий у 66 %, в групі W у 28 % пацієнтів; ТГ, відповідно, у 89 і 70 %; фракції ЛПВП у 77 і 40 %; фракції ЛПНП у 77 і 35 %; NO у 74 і 25 %. Різниця частот цільових рівнів NO між групами була найдостовірнішою. Незважаючи на те, що цільовий рівень ХС був досягнутий майже у 2/3 пацієнтів групи S, середнє значення ХС в цій групі значно відрізнялося від контрольного.

На фоні симвастатину достовірно підвищилася активність сироваткових трансаминаз АСТ (з [24,83±1,25] до [28,09±1,66] од/л, p<0,011) і КФК (з [105,3±7,7] до [118,5±9,3] од/л, p<0,003), однак найбільш виражене погіршення відмічено для показника АЛТ, що збільшився після лікування в 1,4 раза (з [21,34±1,03] до [29,03±1,66] од/л, p<0,001). Одержана істотна відмінність середніх значень АЛТ між групами S і W (p<0,002). На фоні вобензиму достовірної динаміки досліджуваних ферментів печінки не спостерігалось.

До лікування в обох групах спостерігалось достовірне зниження рівня NO₂⁻, NO₃⁻, активності NOS в плазмі крові і еритроцитах, підвищення співвідношення NO₂⁻/NO₃⁻ в

еритроцитах і зниження його в плазмі порівняно з контрольними (табл. 2). Через місяць симвастатин і вобензим робили позитивний вплив на функцію ендотелію. Після лікування вобензимом активність NOS в еритроцитах підвищилася в 2,6 раза (p<0,001), в плазмі – в 1,8 раза (p<0,006) і в середньому досягла контролю. Використовування симвастатину сприяло деякому збільшенню NOS в еритроцитах і не вплинуло на рівень в плазмі. В результаті, спостерігалась достовірна відмінність середніх значень NOS після лікування між групами W і S як в еритроцитах, так і в плазмі. Рівень NO₂⁻ в еритроцитах нормалізувався в обох групах, в плазмі – тільки в групі W (табл. 2).

Рівень NO₃⁻ в еритроцитах під впливом вобензима підвищився в 3 рази, при лікуванні симвастатином – в 1,4 раза. Проте навіть виражене поліпшення показника в групі W не привело до його нормалізації. Підвищене спочатку еритроцитарне співвідношення NO₂⁻/NO₃⁻ у пацієнтів групи W достовірно зменшилося, а в групі S збільшилося (p<0,004). Співвідношення NO₂⁻/NO₃⁻ в плазмі на фоні вобензиму підвищилося в 1,7 раза (p<0,002) і досягло контролю, на фоні симвастатину достовірної динаміки не виявлено.

Таблиця 2. Показники стабільних метаболітів і NO-активності NOS в динаміці лікування у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії, M±m

Показник	Група W, n=40		Група S, n=35		Контроль, n=30
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
NOS в еритроцитах, пмоль/на міліграм білка	1,96±0,21 ^c	5,09±0,53 ^{ag}	2,04±0,21 ^c	3,43±0,41 ^{cdh}	6,89±0,54
NOS в плазмі, пмоль/мин на міліграм білка	4,94±0,52 ^c	8,91±1,10 ^g	4,28±0,51 ^c	4,75±0,67 ^{cj}	11,91±1,33
NO-2 в еритроцитах, пмоль/мг білка	5,87±0,49 ^c	12,17±0,95 ^g	5,60±0,54 ^c	10,70±0,81 ^g	12,82±1,56
NO-2 в плазмі, пмоль/мг білка	11,90±1,06 ^c	22,50±1,42 ^g	11,78±1,17 ^c	15,34±1,07 ^{agk}	20,82±1,89
NO-3 в еритроцитах, пмоль/мг білка	2,31±0,22 ^c	6,91±0,61 ^{cb}	2,21±0,22 ^c	3,07±0,31 ^{cfk}	15,11±1,94
NO-3 в плазмі, пмоль/мг білка	13,95±1,29 ^c	14,40±1,17	13,20±1,39	13,89±1,21	14,55±1,77
NO-2/NO-3 в еритроцитах	3,33±0,47 ^c	2,33±0,34 ^{cb}	3,31±0,53 ^c	4,60±0,66 ^{cfk}	0,64±0,05
NO-2/NO-3 в плазмі	1,17±0,20 ^a	2,03±0,27 ^g	1,24±0,23 ^a	1,44±0,20 ^a	2,49±0,47

Примітки: 1. ^{a, b, c} – різниця достовірна при порівнянні з контрольною групою, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

2. ^{d, f, g} – різниця достовірна при порівнянні з рівнем до лікування, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

3. ^{h, i, r} – різниця достовірна при порівнянні груп W і S, відповідно, для p<0,05, p<0,01 і p<0,001.

Клінічну ефективність ліпідокоригуючої терапії оцінювали за середнім числом ангінозних нападів в тиждень: через місяць відмічалось достовірне зниження на фоні вобензиму з 1,7 до 1,4 (p<0,003), симвастатину – з 1,6 до 1,0 (p<0,001).

ВИСНОВКИ 1. Вживання симвастатину і вобензиму позитивно впливає на показники ліпідного профілю у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії.

2. Виявлено деяке погіршення динаміки показників функціональної активності після місячного курсу прийому симвастатину.

3. Ліпідокоригуючі препарати, що використовуються, покращували динаміку показників, що відображають метаболізм NO. При цьому вживання вобензиму сприяло більш вираженому поліпшенню ендотеліальної функції.

4. Вживання симвастатину і вобензиму протягом місяця дозволило досягти достовірного зменшення кількості ангінозних нападів в тиждень у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії.

5. З урахуванням аналізу одержаних даних потрібні подальші інтенсивніші дослідження з вивчення впливу СЕТ на показники ліпідного профілю і функціональну здатність ендотелію у хворих на ІХС з синдромом дисліпідемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 412 с.
2. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим Л.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врачебное дело. – 2000. – № 2. – С. 3-10.

3. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: СТТ, 1998. – 656 с.

4. Опыт и перспективы системной энзимотерапии: Сборник рефератов научных статей / Под ред. В.Н. Коваленко. – Киев: ФАДА, ЛТД, 2003. – Ч. 1. – 119 с.

5. Саютина Е.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – № 1.

6. Системная энзимотерапия. Исследование и клиническая практика / Под ред. К. Ноузе, З. Масиновски, Р. Муховой. – Мюнхен-Прага: Мед. общество по изучению энзимов. – 1994. – 56 с.

7. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко. – К.: Морион. – 2000. – С. 8-21.

8. Сумароков А.В. Ишемическая болезнь и начальный атеросклероз экстракраниальных сосудов // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 79-89.

9. Castelli W.B., Garrison R.J., Wilson P.W.F. et al. The incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study // JAMA. – 1986. – Vol. 256. – P. 2835-38.

10. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (suppl. L). – P. 1-20.

11. Goldstein J.L., Brown M.S. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis // Ann. Rev. Biochem. – 1977. – Vol. 46. – P. 897-930.

12. Green L.S., David A.W., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. // Anal. Biochemistry. – 1982. – Vol. 126. – № 1. – P. 131-138.

13. Henderson A. Coronary heart disease: overview // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1-34.

14. Patsch J. Triglyceride-rich Lipoproteins and atherosclerosis. // Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 110 (Suppl.) – P. 23-26.

15. Yan L., Vandivier R.W., Suffredini A.F. et al Human Polymorphonuclear leucocytes lack defectable nitric oxide synthase activity // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 1825-34.