

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Ключові слова: статини, ліпідний обмін, перекисне окиснення ліпідів та білків, вихідний рівень.

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА БІЛКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ ВИХІДНОГО РІВНЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Визначали нормалізуючий вплив статинів на показники ліпідного обміну та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків залежно від їх вихідних порушень. У 54 пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) зі стабільною стенокардією досліджено венозну кров, яку брали натщесерце до та після двомісячного лікування аторвастатином (20 мг/добу), або ловастатином (40 мг/добу), або симвастатином (40 мг/добу). Встановлено, що ступінь зниження загального холестерину і тригліцеридів крові у пацієнтів з ІХС під впливом статинів залежить від їх вихідного рівня. При значному вихідному підвищенні загального холестерину і тригліцеридів крові щодо норми частка зниження їх під впливом статинів у однакових дозах достовірно більша, ніж при помірному вихідному підвищенні. Ступінь зниження рівня загального холестерину і тригліцеридів крові під впливом статинів не впливає на ступінь зменшення ПОЛ та білків. Вираженість нормалізуючого впливу статинів на ПОЛ та білків прямо залежить від їх вихідних рівнів перекисного окиснення.

ВСТУП

Згідно з джерелами літератури, ефект лікарського препарату може залежати від вихідного стану пацієнта чи вихідних показників, на які спрямована дія препарату. За даними CIBIS II і MERIT-HF, застосування блокаторів бета-адренорецепторів при помірній серцевій недостатності супроводжувалося зниженням абсолютного ризику смерті на 4,3% (NNT=23), а при вираженій серцевій недостатності — на 7,1% (NNT=14). Ступінь антигіпертензивного ефекту моксонідину корелював із вихідним рівнем артеріального тиску (Sharma A. et al., 2004).

Користь від гіполіпідемічної терапії залежить від початкового рівня кардіоваскулярного ризику: чим вищий ризик, тим більший ефект (Профілактика серцево-судинних захворювань: керівництво ESC, 2012).

Гіполіпідемічна ефективність фібратів показана в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, причому найбільш вираженим отриманий ефект був у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Так, у дослідженні FIELD ефект фенофібрату був незначний у загальній популяції (11% зниження ризику серцево-судинних подій; $p=0,16$), але забезпечив суттєве зниження серцево-судинного ризику у осіб з атерогенною дисліпідемією на 27% (Scott R. et al., 2009).

У дослідженні ACCORD-Lipid (ACCORD Study Group, 2010) у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією

мією зазначалося зниження ризику небажаних наслідків на 31% ($p=0,03$), в той час як у загальній досліджуваній популяції показник знизився лише на 8% ($p=0,32$). У більш ранньому дослідженні із застосуванням гемфіброзилу (Tenkanen L. et al., 1995) через 5 років терапії ризик коронарних подій, що знизився в загальній популяції на 34% ($p<0,02$), у групі осіб із ожирінням і атерогенною дисліпідемією зменшився на 78% ($p=0,002$).

Аналогічні результати отримано в дослідженнях BIP (The BIP Study Group, 2000) і VA-HIT (Robins S. et al., 2001) для безафібрату і гемфіброзилу відповідно. Аналіз результатів свідчить, що фактором, який визначає загальну ефективність терапії фібратами в наведених дослідженнях, була кількість пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Результати клінічних досліджень підтверджуються даними метааналізів. В одному з них (Sacks F. et al., 2010) на тлі терапії фібратами виявлено 35% зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із дисліпідемією порівняно з 6% зниженням ризику у хворих з нормальними рівнями ліпідів.

За даними TNT (Shepherd J. et al., 2006) і GREACE (Athyros V. et al., 2007), пацієнти з ІХС з метаболічним синдромом або з цукровим діабетом отримують більше користі від статинів, ніж пацієнти з ІХС без обмінних порушень або з резистентністю до інсуліну.

Високу гіполіпідемічну активність статинів у поєднанні з езетимібом відзначали у пацієнтів із по-

чатково високими рівнями загального холестерину (ХС) і ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (Shigematsu E. et al., 2012).

Мета дослідження — визначити нормалізуючий вплив статинів на показники ліпідного обміну та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків залежно від їх вихідних порушень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання завдання роботи у пацієнтів із ІХС зі стабільною стенокардією була досліджена венозна кров 54 осіб, яку брали натщесерце до та після двомісячного лікування аторвастатином (20 мг/добу), або ловастатином (40 мг/добу), або симвастатином (40 мг/добу). Діагноз стабільної стенокардії напруження встановлювали за даними незмінних клінічних проявів типової стенокардії впродовж останніх 2 міс, позитивного результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Вміст загального ХС, тригліцеридів (ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» («Ciba-Corning», Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів — методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором фірми «Сортеу» (Польща).

Вміст ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за відповідними формулами (Курашвили Л.В., Васильков В.Г., 2003).

Для кількісного визначення окиснених ліпопротеїнів (олП) визначали рівень антитіл до олП низької щільності в сироватці крові з використанням наборів для імуноферментного аналізу «Bender MedSys» (Австрія) і «Biomedica Gruppe» (Австрія).

Спектрофотометрично на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., 1977; Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977).

Ступінь перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів (СПМЛП) визначали прямим шляхом (Євстратова І.Н. та співавт., 2000).

Вміст кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ), перекисного окиснення апо-білків (ПОапоБ) у сироватці крові визначали за методом Е.Е. Дубініної та співавторів (1995).

Обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу «STATISTIKA-7». Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Ме) й інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентиля). Відмінність між групами вважали статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна — Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При порів-

нянні двох пов'язаних між собою груп за кількісною ознакою використовували критерій Вілкоксона для парних порівнянь. При $p < 0,05$ проводили порівняння груп за допомогою тесту Манна — Уїтні з використанням поправки Бонферроні при оцінці значення p . При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для порівняння частот бінарної ознаки у двох незалежних групах проводили аналіз таблиць зв'язаності 2×2 з використанням двостороннього критерію Фішера. Для порівняння частот бінарної ознаки у двох залежних групах проводили аналіз таблиць 2×2 з використанням χ -квадрата МакНемара. Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R і точного значення p . При порівнянні двох коефіцієнтів кореляції різницю оцінювали за значенням p .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У загальній групі під впливом статинів виявлена достовірна нормалізація ліпідного обміну зі зниженням рівня ПОЛ та білків. Так, при двомісячному застосуванні статинів рівень загального ХС крові знизився з 6,6 (5,7–7,6) до 5,0 (4,5–5,5) ммоль/л (на 24%; $p = 0,0001$), рівень ТГ — з 2,2 (1,7–2,9) до 1,5 (1,2–2,1) ммоль/л (на 32%; $p = 0,0001$), рівень ХС ЛПНЩ — з 5,0 (4,3–5,9) до 3,5 (2,7–3,9) ммоль/л (на 30%; $p = 0,0001$), рівень ХС ЛПДНЩ — з 0,42 (0,33–0,58) до 0,29 (0,22–0,40) ммоль/л (на 31%; $p = 0,0001$), КА — з 5,2 (4,0–6,3) до 3,1 (2,2–4,6) ум. од. (на 40%; $p = 0,0001$). Зміни ХС ЛПВЩ були недостовірні — з 1,1 (0,9–1,2) до 1,2 (1,0–1,4) ммоль/л (на 9%; $p = 0,22$). При цьому відзначали зниження СПМЛП з 6,2 (3,8–7,6) до 4,5 (3,2–5,9) ум. од. (на 27%; $p = 0,0005$), зниження рівня ВРОБ крові з 4,6 (3,8–5,5) до 4,2 (3,5–4,7) ум. од. (на 9%; $p = 0,0004$) та ПОапоБ з 0,98 (0,55–1,56) до 0,72 (0,56–1,20) ум. од. (на 27%; $p = 0,01$).

Порівняльна характеристика впливу аторвастатину, ловастатино та симвастатину на ліпідний спектр крові (табл. 1) свідчить про зниження рівня загального ХС відповідно на 29% ($p = 0,001$), 30% ($p = 0,001$) та 20% ($p = 0,001$); зниження рівня ТГ відповідно на 32% ($p = 0,004$), 33% ($p = 0,003$) та 26% ($p = 0,01$); рівня ХС ЛПНЩ на 32% ($p = 0,009$), 34% ($p = 0,01$) та 28% ($p = 0,02$); рівня ХС ЛПДНЩ на 36% ($p = 0,006$), 35% ($p = 0,003$) та 24% ($p = 0,01$); зниження КА відповідно на 36% ($p = 0,003$), 32% ($p = 0,007$) та 44% ($p = 0,01$), недостовірне підвищення ХС ЛПВЩ відповідно на 9% ($p = 0,66$), 11% ($p = 0,48$) та 16% ($p = 0,17$).

Незважаючи на достовірне зниження показників ліпідного обміну під впливом аторвастатину, ловастатино та симвастатину в еквівалентних дозах, частки їх зниження були різними, що може бути пов'язано з вихідним рівнем показника. Тому проаналізовано нормалізуючий вплив статинів на показники загального ХС і ТГ залежно від ступеня порушень їх вихідних рівнів.

Медіана ХС крові в загальній групі хворих становила 7,05 ммоль/л. Пацієнти були розподілені на підгрупи з помірним та значним початковим підвищенням ХС крові (підгрупа з ХС <7,05 ммоль/л та підгрупа з ХС >7,05 ммоль/л відповідно). Через 2 міс застосування статинів у групі з вихідним помірним підвищенням ХС відзначено зниження загального ХС з 5,9±0,8 до 4,3±0,8 ммоль/л (p=0,001), ТГ — із 2,1±0,9 до 1,6±0,7 ммоль/л (p=0,009), ХС ЛПНЩ — із 4,4±1,0 до 2,9±0,8 ммоль/л (p=0,001), ХС ЛПДНЩ — із 0,4±0,2 до 0,3±0,1 ммоль/л (p=0,004), КА — із 4,9±2,0 до 3,0±1,1 ум. од. (p=0,001), підвищення ХС ЛПВЩ із 1,1±0,3 до 1,2±0,3 ммоль/л (p=0,3). У хворих зі значним вихідним підвищенням загального ХС крові статини знижували ХС із 8,2 (7,3–9,2) до 5,2(5,0–5,9) ммоль/л (p=0,001), ТГ — із 2,9 (2,2–4,2) до 1,6 (1,1–2,9) ммоль/л (p=0,001), ХС ЛПНЩ — із 6,1(5,7–7,1) до 3,8(3,7–4,4) ммоль/л (p=0,001), ХС ЛПДНЩ — із 0,6±0,3 до 0,3±0,2 ммоль/л (p=0,006), КА — із 7,3±3,3 до 4,5±1,5 ум. од. (p=0,01) та не змінювали ХС ЛПВЩ (p=0,77).

Водночас із достовірним зниженням ліпідних фракцій крові в обох підгрупах під впливом статинів, ступінь зниження залежав від вихідного рівня ліпідного показника (табл. 2). Так, у підгрупі зі значним та помірним початковим підвищенням загального ХС статини знижували цей показник на 37 та 27% відповідно (p=0,0002). Коефіцієнт кореляції (R) між вихідним рівнем загального ХС та ступенем його зниження під впливом статинів становив 0,67 (p=0,00001). Ця залежність простежується стосовно ТГ (зниження відповідно на 45 та 24%) та ХС ЛПДНЩ (на 47 та 25%).

Таким чином, ступінь зниження загального ХС крові у пацієнтів зі стабільною ІХС під впливом статинів залежить від його вихідного рівня (R=0,67;

p=0,00001). При значному вихідному підвищенні загального ХС крові щодо норми частка зниження його під впливом однакових доз статинів достовірно більша, ніж при помірному вихідному підвищенні.

У загальній групі хворих, які приймали статини, медіана вихідного рівня ТГ крові становила 2,4 ммоль/л. У підгрупі з початковим помірно підвищеним рівнем ТГ (≤2,4 ммоль/л) статини знижували загальний ХС із 6,2 (5,4–7,3) до 4,7 (3,8–5,2) ммоль/л (p=0,001), ТГ — із 1,7±0,6 до 1,3±0,6 ммоль/л (p=0,02), ХС ЛПНЩ — із 4,6±1,5 до 3,1±0,6 ммоль/л (p=0,001), ХС ЛПДНЩ — із 0,33±0,11 до 0,25±0,11 ммоль/л (p=0,01), КА — із 5,0±2,5 до 3,1±1,1 ум. од. (p=0,01), підвищували ХС ЛПВЩ із 1,1±0,3 до 1,2±0,3 ммоль/л (p=0,44).

Водночас статини у підгрупі з початковим значним підвищеним рівнем ТГ крові (>2,4 ммоль/л) зменшували загальний ХС крові із 7,6±1,5 до 5,0±0,9 ммоль/л (p=0,001), ТГ — із 3,2 (3,0–4,2) до 2,2 (1,4–2,9) ммоль/л (p=0,001), ХС ЛПНЩ — із 5,7 (5,3–6,8) до 3,7 (2,6–4,0) ммоль/л (p=0,05), ХС ЛПДНЩ — із 0,62 (0,58–0,83) до 0,39 (0,29–0,57) ммоль/л (p=0,002), КА — із 7,1±3,1 до 4,0±1,9 ум. од. (p=0,001) та не змінювали ХС ЛПВЩ (p=0,88).

При достовірному зниженні ліпідних фракцій крові в обох підгрупах під впливом статинів ступінь зниження залежав від вихідного рівня ліпідного показника (табл. 3). Так, у підгрупі зі значним та помірним початковим підвищенням ТГ статини знижували цей показник на 31 та 23% відповідно (p=0,0005). Коефіцієнт кореляції (R) між вихідним рівнем ТГ і ступенем його зниження під впливом статинів становив 0,56 (p=0,00001). Ця залежність простежується стосовно загального ХС (зниження відповідно на 34 та 24%), ХС ЛПДНЩ (на 37 та 24%).

Таблиця 1

Вихідні рівні та частка зниження показників ліпідного обміну у пацієнтів зі стабільною ІХС при лікуванні статинами (Ме)

Показник	ХС		ТГ		ХС ЛПНЩ		ХС ЛПДНЩ		КА	
	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %
Контроль	4,4		1,2		2,3		0,29		2,2	
Аторвастатин 1	6,8	29*	2,2	32*	5,0	32*	0,42	36*	5,3	36*
Ловастатин 2	7,3	30*	3,0	33*	5,6	34*	0,60	35*	6,0	32*
Симвастатин 3	6,2	20*	1,9	26*	4,7	28*	0,38	24*	4,5	44*
P ₁₋₂	0,59		0,19		0,34		0,50		0,53	
P ₂₋₃	0,019		0,003		0,07		0,003		0,24	
P ₁₋₃	0,40		0,48		0,53		0,46		0,36	

У табл. 1–4: *p<0,05.

Таблиця 2

Частка зниження показників ліпідного обміну при лікуванні статинами у пацієнтів зі стабільною ІХС з різними вихідними рівнями ХС (Ме)

Показник	ХС, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		ХС ЛПДНЩ, ммоль/л		КА, ум. од.	
	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %
Контроль	4,4		1,2		2,3		0,29		2,2	
ХС <7,05 ммоль/л 1	5,9	27*	2,1	24*	4,4	34*	0,40	25*	4,9	39*
ХС >7,05 ммоль/л 2	8,2	37*	2,9	45*	6,1	38*	0,64	47*	7,3	38*
P ₁₋₂	0,0001	0,0002	0,03		0,0001		0,0001		0,002	

Частка зниження показників ліпідного обміну при лікуванні статинами у пацієнтів зі стабільною ІХС з різними вихідними рівнями ТГ (Ме)

Показник	ТГ ммоль/л		ХС, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		ХС ЛПДНЩ, ммоль/л		КА, ум. од.	
	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %
Контроль	1,2		4,4		2,3		0,29		2,2	
ТГ <2,4 ммоль/л 1	1,7	23*	6,2	24*	4,6	33*	0,33	24*	5,0	38*
ТГ >2,4 ммоль/л 2	3,2	31*	7,6	34*	5,7	35*	0,62	37*	7,1	44*
P ₁₋₂	0,001	0,0005	0,05		0,02		0,001		0,22	

Таблиця 4

Частка зниження рівнів ПОЛ та білків при незначному та значному зниженні рівня загального ХС крові при лікуванні статинами у пацієнтів зі стабільною ІХС (Ме)

Показник	СПМЛП, ум. од.		ДК, ум. од.		МДА, мкмоль/л		ВРОБ, ум. од.		ПОапоБ, ум. од.	
	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %	до лікування	зниження, %
Контроль	2,1		1,5		7,8		4,5		0,60	
Δ ХС <1,85 ммоль/л 1	6,2	23*	2,0	0	8,6	5	4,6	9*	1,12	24*
Δ ХС >1,85 ммоль/л 2	6,4	30*	2,7	22*	10,9	21*	4,7	13	0,78	15
P ₁₋₂	0,43		0,05		0,19		0,56		0,037	

Таблиця 5

Кореляційний зв'язок змін рівнів (Δ) ПОЛ та білків зі змінами рівня загального ХС крові при лікуванні статинами у пацієнтів зі стабільною ІХС (R Спірмена)

Показник	Δ оЛП, тг/мл		Δ СПМЛП, ум. од.		Δ ДК, ум. од.		Δ МДА, кмоль/л		Δ ВРОБ, ум. од.		Δ ПОапоБ, ум. од.	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Δ ХС, ммоль/л	0,07	0,67	-0,14	0,35	0,19	0,17	0,12	0,40	-0,04	0,77	-0,05	0,74

Таблиця 6

Кореляційний зв'язок змін рівнів (Δ) ПОЛ та білків при лікуванні статинами з вихідним рівнем показників у пацієнтів зі стабільною ІХС (R Спірмена)

Показник	Δ оЛП, тг/мл		Δ СПМЛП, ум. од.		Δ ДК, ум. од.		Δ МДА, кмоль/л		Δ ВРОБ, ум. од.		Δ ПОапоБ, ум. од.	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
оЛП	0,03	0,84										
СПМЛП			0,54	0,0001								
ДК					0,71	0,00001						
МДА							0,52	0,001				
ВРОБ									0,77	0,00001		
ПОапоБ											0,68	0,00001

Можна зробити висновок, що застосування статинів протягом 2 міс прийому достовірно знижує як помірно, так і значно підвищені початкові рівні атерогенних ліпідів крові (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та достовірно не впливають на ХС ЛПВЩ. Ступінь зниження загального ХС і ТГ крові у пацієнтів із ІХС під впливом статинів залежить від їх вихідного рівня (R=0,67; p=0,00001 та R=0,56; p=0,00001 відповідно). При значному вихідному підвищенні загального ХС і ТГ крові щодо норми частка зниження їх під впливом однакових доз статинів достовірно більша, ніж при помірно вихідному підвищенні.

Для того щоб зіставити, наскільки гіполіпемічний ефект статинів пов'язаний з їх впливом на ПОЛ та білків, проаналізовано зв'язок змін ПОЛ та білків зі ступенем зниження загального ХС крові під впливом ліпідів.

Відповідно до даних табл. 4, у пацієнтів із незначним зниженням загального ХС крові при лікуванні статинами — на 0,95 (0,6–1,3) ммоль/л — на відміну від пацієнтів зі значним його зниженням — на 2,5 (2,0–3,6) ммоль/л — спостерігалось достовірне зниження рівнів ВРОБ із 4,6 (3,8–5,5) до 4,2 (3,6–4,8) ум. од. (на 9%) (p=0,0008) та рівнів

ПОапоБ із 1,12 (0,76–1,54) до 0,85 (0,63–1,14) ум. од. (на 24%) (p=0,002). Разом з тим у пацієнтів зі значним зниженням загального ХС крові, на відміну від пацієнтів із незначним його зниженням, мало місце достовірне зниження рівнів ДК із 2,7 (1,6–4,1) до 2,1 (1,3–2,9) ум. од. (на 22%) (p=0,036) та рівнів МДА із 10,9 (7,8–15,5) до 8,6 (6,2–11,7) мкмоль/л (на 21%) (p=0,05). СПМЛП під впливом статинів змінювався достовірно на 30% (p=0,05) та 23% (p=0,001) відповідно у пацієнтів зі значним та незначним зниженням загального ХС.

Таким чином, не виявлено чіткої залежності змін рівнів ПОЛ та білків від значного та незначного зменшення загального ХС під впливом статинів. Щоб остаточно переконатися в цьому, проведено кореляційний аналіз змін рівнів ПОЛ та білків зі змінами рівня загального ХС крові при лікуванні статинами (табл. 5).

Не виявлено достовірного кореляційного зв'язку між ступенем зниження рівня загального ХС крові при лікуванні статинами та ступенем зниження рівнів оЛП, ДК, МДА, ВРОБ, ПОапоБ, СПМЛП.

Проведено аналіз, на скільки статини знижують рівні окиснених ліпідів та білків залежно від їх вихідних показників (табл. 6).

Кореляційний зв'язок змін рівнів (Δ) ПОЛ та білків зі змінами рівня ТГ крові при лікуванні статинами у пацієнтів зі стабільною ІХС (R Спірмена)

Показник	Δ оЛП, мц/мл		Δ СПМЛП, ум. од.		Δ ДК, ум. од.		Δ МДА, кмоль/л		Δ ВРОБ, ум. од.		Δ ПОапоБ, ум. од.	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Δ ТГ, ммоль/л	0,24	0,13	-0,03	0,83	0,20	0,17	0,12	0,43	0,09	0,52	0,08	0,60

Виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між ступенем зниження рівнів окиснених ліпідів та білків при лікуванні статинами та вихідним рівнем цих показників.

Таким чином, ступінь зниження рівня загального ХС крові під впливом статинів не впливає на ступінь зменшення ПОЛ та білків. Вираженість нормалізуючого впливу статинів на ПОЛ та білків прямо залежить від вихідних рівнів перекисного окиснення.

Проведено також аналіз впливу змін ТГ крові при лікуванні статинами на ПОЛ та білків (табл. 7).

Застосування статинів протягом 2 міс знижувало рівень ТГ крові із 2,2 (1,7–2,9) до 1,5 (1,2–2,1) ммоль/л (на 32%) ($p=0,0001$). Не виявлено кореляційного зв'язку між ступенем зниження ТГ крові під впливом статинів і ступенем нормалізації ПОЛ та білків. Зниження ТГ крові під впливом статинів не впливає на ПОЛ та білків.

ВИСНОВКИ

1. Ступінь зниження загального ХС і ТГ крові у пацієнтів із ІХС під впливом статинів залежить від їх вихідного рівня ($R=0,67$; $p=0,00001$ та $R=0,56$; $p=0,00001$ відповідно). При значному вихідному підвищенні загального ХС і ТГ крові стосовно норми частка зниження їх під впливом однакових доз статинів достовірно більша, ніж при помірному вихідному підвищенні.

2. Ступінь зниження рівня загального ХС і ТГ крові під впливом статинів не впливає на ступінь зменшення ПОЛ та білків. Вираженість нормалізуючого впливу статинів на ПОЛ та білків прямо залежить від їх вихідних рівнів перекисного окиснення ($R=0,52-0,77$; $p=0,0001-0,00001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. (1995) Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии*, 41: 24–26.
- Свстратова І.Н., Мхітарян Л.С., Орлова Н.М. та ін. (2000) Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу. Патент № 30972 А.-Бюл. № 2.
- Курашвили Л.В., Васильков В.Г. (2003) Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза, 198 с.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство ESC (версия 2012) (2012) *Med. Rev.*, 3: 10–16.
- Стальная И.Д. (1977) Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. Под ред. В.Н. Ореховича. Медицина, Москва, с. 64–65.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. Под ред. В.Н. Ореховича. Медицина, Москва, с. 66.
- ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus (2010) *N. Engl. J. Med.*, 362: 1563–1574.
- Athyros V., Mikhailidis D., Liberopoulos E. et al. (2007) Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease

and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 118–127.

Robins S., Collins D., Wittes J. et al. (2001) VA-HIT Study Group: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285: 1585–1591.

Sacks F., Carey V, Fruchart J. (2010) Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 363: 692–694.

Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. (2009) Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*, 32: 493–498.

Sharma A., Wagner T., Marsalek P. (2004) Moxonidine in the treatment of obese patients with the metabolic syndrome: a post-marketing surveillance study. *J. Hum. Hypertens*, 9: 666–675.

Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. (2006) Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 29: 1220–1226.

Shigematsu E. et al. (2012) Efficacy of Ezetimibe is associated with gender and baseline lipid levels in patients with type 2 DM. *J. Atheroscler. Thromb.*, 19: 13–16.

Tenkanen L., Manttari M., Manninen V. (1995) Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*, 92: 1779–1785.

The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study (2000) *Circulation*, 102: 21–27.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ИСХОДНОГО УРОВНЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Н. Ломаковский

Резюме. Определяли нормализующее влияние статинов на показатели липидного обмена и перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков в зависимости от их исходных нарушений. У 54 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией исследована венозная кровь, которую брали натощак до и после двухмесячного лечения аторвастатином (20 мг/сут), или ловастатином (40 мг/сут), или симвастатином (40 мг/сут). Установлено, что степень снижения общего холестерина и триглицеридов крови у пациентов с ИБС под влиянием статинов зависит от их исходного уровня. При значительном исходном повышении общего холестерина и триглицеридов крови относительно нормы доля снижения их под влиянием статинов в одинаковых дозах достоверно больше, чем при умеренном исходном

повышении. Степень снижения уровня общего холестерина и триглицеридов крови под влиянием статинов не влияет на степень уменьшения ПОЛ и белков. Выраженность нормализующего эффекта статинов на ПОЛ и белков напрямую зависит от исходных уровней перекисного окисления.

Ключевые слова: статины, липидный обмен, перекисное окисление липидов и белков, исходный уровень.

INFLUENCE OF STATINS ON LIPID METABOLISM, LIPID PEROXIDATION AND PROTEINS, DEPENDING ON THEIR BASELINE LEVEL IN PATIENTS WITH STABLE CHD

A.N. Lomakovsky

Summary. The purpose of the study is to determine the normalizing effect of statins on lipid metabolism and lipid peroxidation and lipid and protein dependence on their initial disturbances. Venous blood that was taken on an empty stomach before and after two months of treatment with atorvastatin (20 mg per day), or lovastatin (40 mg daily), or simvastatin (40 mg daily) was studied in 54 pa-

tients with stable coronary artery disease. It has been established that the degree of reduction of total cholesterol and triglycerides of blood in patients with coronary heart disease under the influence of statins depends on their baseline. With a significant initial increase in total cholesterol and triglycerides of blood relative to normal, the percentage of their decrease under the influence of identical doses of statins is significantly higher than with a moderate initial increase. The degree of reduction of the level of total cholesterol and triglycerides of blood under the influence of statins does not affect the degree of reduction of peroxide oxidation of lipids and proteins. The expression of the normalizing effect of statins on the peroxide oxidation of lipids and proteins directly depends on the initial levels of these processes.

Key words: statins, lipid exchange, peroxide oxidation of lipids and proteins, initial level.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Воспалительный артрит (ВА) и остеоартрит (ОА): рекомендации 2018 г. по физической реабилитации

Подготовил А. Гузий

ВА (охватывает ревматоидный артрит и спондилоартрит) и ОА (коленный и области тазобедренного сустава) — основные причины боли и инвалидности во всем мире. Рабочая группа EULAR разработала рекомендации и учебную программу проведения физических упражнений при ВА и ОА («Annals of the Rheumatic Diseases», август 2018 г.). Рекомендации одобрены для принятия на национальном уровне ВОЗ и Американским колледжем спортивной медицины.

1. С учетом доказательства эффективности, простоты реализации и безопасности физические упражнения должны быть неотъемлемой частью стандартного лечебного подхода при ВА/ОА. 2. Все поставщики медицинских услуг ответственны за поощрение физических упражнений среди пациентов с ВА/ОА в тесном сотрудничестве и взаимодействии, независимо от специализации. 3. Назначение и контроль выполнения физических упражнений — обязанности медицинских специалистов, компетентных в вопросе ведения пациентов с ревматическими состояниями. Действенная методика пропаганды ежедневных физических упражнений — мотивационное интервьюирование. 4. Регулярно оценивать качество физических нагрузок (уровень их активности) и специфичность области их воздействия (кардиореспираторные, на мышечную силу, гибкость и нервно-двигательные), исполь-

зую специфические инструменты. 5. При оценке абсолютных или относительных противопоказаний отдавать предпочтение инструментам, предложенным в общих или национальных рекомендациях. 6. Вмешательства с использованием физических нагрузок должны быть ориентированы на достижение индивидуализированных целей, основанных на регулярной оценке. 7. Для преодоления общих и специфических для заболевания ограничений (не противопоказаний как таковых) рекомендуется рассмотреть возможность предоставления помощи инструктора по реабилитации (фасилитатора). Помимо консультирования относительно правильности выполнения упражнений, он осуществляет контроль за симптомами, предоставляет пациенту информацию о его заболевании и обезболивает перед тренировками, используя методы саморегуляции и социальной адаптации независимо от лечащего врача. 8. Адаптацию к физическим нагрузкам проводить в процессе комплексной индивидуальной оценки. Уменьшение объема физических нагрузок целесообразно, если интенсивная боль после тренировок сохраняется >24 ч (правило 24 ч). Меры адаптации определяются индивидуальными болевыми барьерами. 9. Методы изменения образа жизни — неотъемлемый компонент вмешательств с использованием физических упражнений. 10. Поставщики медицинской помощи должны учитывать весь спектр возможных режимов проведения вмешательств (базовых, водных, контролируемых, индивидуализированных) и помощи в их осуществлении (консультирование по телефону, визиты на дом, ведение дневника, веб-инструкции, визуальные материалы и т.п.).