

АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭПРОСАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

О.Г. Зайлобидинов*, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100000 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии

О.Г. Зайлобидинов*, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100000 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Цель. Сравнить эффекты эпросартана и эналаприла на процессы свободнорадикального окисления при включении их в состав комплексной терапии пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов (возраст $52,8 \pm 3,3$ лет), госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с последующей трансформацией в ИМ без зубца Q. Пациенты рандомизированы на 2 группы. Первая группа состояла из 24 пациентов (возраст $51,1 \pm 2,4$ лет), которые получали стандартную терапию в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сут. Вторая группа состояла из 26 пациентов (возраст $53,1 \pm 3,0$ лет), у которых стандартная терапия сочеталась с эпросартаном в дозе 600 мг в сут. Стандартная терапия включала антикоагулянты, антиагреганты, бета-блокаторы, нитраты, статины. Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Функциональную активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови оценивали по скорости реакции супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ).

Результаты. У пациентов с ИМ без зубца Q в сыворотке крови отмечается увеличение интенсивности свободнорадикального окисления: высокие уровни МДА и пероксинитрита (ONOO-). Также отмечена депрессия ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ). Эпросартан в большей степени, чем эналаприл снижает интенсивность перекисного окисления. Оба препарата сохраняют низкую активность СОД и КТ.

Заключение. Эпросартан существенно превосходит эналаприл по эффективности снижения процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови у больных ИМ без зубца Q в течение 10 сут после поступления в стационар.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, свободнорадикальное окисление, острый инфаркт миокарда.

РФК 2009;3:42–45

Free-radical oxidation activity in patients with acute myocardial infarction without Q wave treated with eprosartan or enalapril additionally to the basic therapy

O.G. Zaylobidinov*, Yu.N. Ziyayev, N.K. Kamilova, A.S. Khalilov, B.F. Mukhamedova

Republic Research Center for Urgent Medical Care, ul. Farhadskeya 2, Chilanarsarskiy rayon, Tashkent 100000, Republic of Uzbekistan

Aim. To compare effects of eprosartan and enalapril on free-radical oxidation in patients with acute myocardial infarction (AMI) without Q wave.

Material and methods. 50 patients (aged $52,8 \pm 3,3$ y.o.) with AMI without Q were involved into the study. Patients were randomized on 2 groups. The first group consisted of 24 patients ($51,1 \pm 2,4$ y.o.) which received basic therapy and enalapril (10 mg daily). The second group consisted of 26 patients ($53,1 \pm 3,0$ y.o.) which received basic therapy and eprosartan (600 mg daily). Basic therapy included anticoagulants, antiplatelets, beta-blockers, nitrates and statins. Intensity of free-radical oxidation was evaluated by change of serum malonic dialdehyde (MDD) concentration. Functional activity of serum enzymes of antioxidative system (AOS) was evaluated by rate of reaction of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CT).

Results. The intensity of free-radical oxidation increased in patients with AMI without Q: high level of MDD and peroxynitrite (ONOO-). Besides activity of AOS enzymes (SOD and CT) decreased. Eprosartan reduced intensity of peroxide oxidation more prominently in comparison with enalapril. Both drugs preserved low activity of SOD and CT.

Conclusion. Eprosartan was significantly more effective than enalapril in reduction of serum free-radical oxidation in patients with AMI without Q wave during 10 days after hospital admission.

Key words: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, free-radical oxidation, acute myocardial infarction.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:42–45

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alimjon-1978@mail.ru

В основе развития ишемии и реперфузии миокарда лежат молекулярно-клеточные механизмы, изучение которых является одним из приоритетных направлений современной кардиологии. Малоизученными остаются вопросы, касающиеся воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) на эти механизмы. В литературе недостаточно данных о преимуществе иАПФ или АРА II по влиянию на процессы свободнорадикального окисления (СРО) при их назначении пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q. Вместе с тем известно, что от интенсивности свободнорадикального окисления зависит скорость образования высокотоксичного и актив-

ного вазоконстриктора пероксинитрита (ONOO-) [1,2]. Считается, что среди причин повышения уровня ONOO- в организме больных сердечно-сосудистыми заболеваниями важную роль играет гиперэкспрессия супероксидного радикала (O₂-) вследствие снижения потенциальной ёмкости активности ферментов антиоксидантной системы (АОС): супероксиддисмутазы (СОД) и непосредственно связанной с ней каталазы (КТ) [3,4,5].

В последние годы в терапии ИМ широко применяются АРА II эпросартан и иАПФ эналаприл [6]. При определении стратегии и тактики интенсивной терапии пациентов с ИМ без зубца Q эти лекарственные средства являются препаратами выбора [7]. Все это опре-

деляет актуальность проблемы и целесообразность проведения исследований по выявлению механизма их влияния на метаболические процессы, что позволит более дифференцированно подойти к тактике лечения больных с ИМ.

Цель исследования — изучить влияния эпросартана и эналаприла на процессы свободнорадикального окисления при включении их в состав комплексной терапии пациентов с ИМ без зубца Q.

Материал и методы

В рандомизированное исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст — $52,8 \pm 3,3$ года). Пациенты поступали в Республиканский Научный Центр Экстренной Медицинской помощи с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с последующей трансформацией в ИМ без зубца Q (табл. 1). Диагноз устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических данных согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ и Европейского общества кардиологов [8]. Больные методом случайной выборки были рандомизированы в 2 группы. Первую группу составили 24 пациента с ИМ без зубца Q (средний возраст — $51,1 \pm 2,4$ года), которые получали стандартную терапию в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сутки. Во 2-ю группу вошли 26 пациентов с ИМ без зубца Q (средний возраст $53,1 \pm 3,0$ лет), у которых стандартная терапия сочеталась с эпросартаном в дозе 600 мг в сутки. Стандартная терапия включала антикоагулянты, антиагреганты, бета-блокаторы, нитраты, статины.

В исследование не включались пациенты с нарушениями ритма сердца, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями печени и почек.

Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Последнюю определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт. [9]; пероксинитрита — по методу А.С. Комарина, Р.К. Азимова [10]. Функциональную активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови оце-

нивали по скорости реакции супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы (КТ) [12]. Одновременно вычисляли интегральный коэффициент отношения перекисного окисления липидов (ПОЛ) к антиоксидантной системе (АОС) (ПОЛ/АОС). В динамике на 5-е, 7-е и 10-е сутки эти показатели изучали повторно, а затем проводился сравнительный анализ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без признаков ИБС.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи табличного редактора MS Excel 2005. Результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия принимались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент поступления уровень МДА и ONOO- в сыворотке крови больных был выше, чем у лиц контрольной группы, в среднем, в 2,3 раза ($p \leq 0,001$). Содержание ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ), напротив, было ниже, чем в контрольной группе, соответственно, в 1,35 ($p \leq 0,01$) и 1,23 ($p \leq 0,02$) раза. Высокий уровень перекисного окисления липидов, который мы оценивали по показателям МДА и ONOO-, был обусловлен низкой потенциальной активностью ферментов антиоксидантной системы. О последнем свидетельствовал существенный подъем интегрального показателя ПОЛ/АОС в 3,0 раза ($p \leq 0,001$) (табл. 2). Следовательно, высокая интенсивность перекисного окисления липидов и недостаточная активность ферментов антиоксидантной системы играют важную роль в патогенезе ИМ без зубца Q.

Через 5, 7 и 10 суток лечения у пациентов обеих групп отмечается снижение интенсивности перекисного окисления липидов, а активность ферментов антиоксидантной системы остается на прежнем уровне практически без изменений. В отличие от 2-й группы, на 5-е сутки у больных 1-й группы уровень МДА снижался на 14,6%, а концентрация ONOO- в сыворотке крови — на 8,2%, однако статистически недостоверно ($p \leq 0,5$). Несмотря на это, у больных как 1-й, так и 2-й группы к 5-м суткам интенсивной терапии интегральный коэффициент ПОЛ/АОС был статистически

Таблица 1. Исходные клиничко-anamнестические данные больных ИМ без зубца Q

Показатель	Контрольная группа, n=20	Всего: n=50	в том числе	
			1 группа, n=24	2 группа, n=26
Возраст, годы	$51,3 \pm 6,2$	$52,8 \pm 3,3$	$51,1 \pm 2,4$	$53,1 \pm 3,0$
Мужчины, n	10	40	19	21
Женщины, n	10	10	5	5
Время от начала приступа до госпитализации, ч		$4,4 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,3$
Артериальная гипертония, n		50	24	26
ИМ передней локализации, n		25	11	14
ИМ нижней локализации, n		25	13	12

Таблица 2. Показатели ПОЛ и АОС у больных ИМ без зубца Q в динамике

Показатель	Контрольная группа, n=20	1 группа, n=24		2 группа, n=26	
		Исходно	10-е сут.	Исходно	10-е сут.
МДА, нмоль/л	3,52±0,09	8,06±0,24 ^a	6,36±0,18 ^b	8,20±0,25 ^a	5,00±0,07 ^{bc}
ONOO-, мкмоль/л	0,21±0,01	0,49±0,01 ^a	0,36±0,01 ^b	0,49±0,02 ^a	0,31±0,01 ^b
СОД, УЕ/мл	2,10±0,03	1,53±0,02 ^a	1,67±0,02 ^b	1,57±0,02 ^a	1,68±0,03 ^b
КТ, мккат/мин/л	17,09±0,13	13,96±0,18 ^a	14,72±0,15 ^b	13,91±0,43 ^a	14,49±0,09 ^b
ПОЛ/АОС	2,04±0,15	6,20±0,30 ^a	4,48±0,26 ^b	6,21±0,32 ^a	3,59±0,07 ^b

р<0,05: а – по сравнению с контрольной группой; b – по сравнению с исходными значениями (до лечения); c- по сравнению между группами

значимо ниже, чем до лечения, соответственно, на 16% ($p \leq 0,05$) и 30,9% ($p \leq 0,001$). За счет одностороннего существенного снижения интенсивности перекисного окисления липидов интегральный коэффициент у больных 2-й группы был существенно ниже, чем у пациентов 1-й группы через 5 суток интенсивного лечения – на 17,6% ($p \leq 0,02$). На 7-е и 10-е сутки в обеих группах наблюдалось одностороннее снижение интенсивности перекисного окисления липидов на фоне стабильного уровня ферментов антиоксидантной системы: СОД и КТ. Снижение интенсивности перекисного окисления липидов во 2-й группе было более выраженным: так, уровень МДА на 7-е и 10-е сутки был ниже на 12,4 ($p \leq 0,05$) и 21,4% ($p \leq 0,002$), а ONOO- на 17,5 ($p \leq 0,01$) и 13,9% ($p \leq 0,02$). В связи с более выраженным снижением процессов перекисного окисления липидов у больных 2-й группы наблюдается существенное уменьшение на 7-е и 10-е сутки показателя ПОЛ/АОС: соответственно, на 19,7 и 19,9% ($p \leq 0,01$) по сравнению с 1-й группой.

Таким образом, эпросартан оказывает более выраженное влияние на интенсивность процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных с ИМ без зубца Q, чем эналаприл. Одной из причин более выраженного снижения интенсивности перекисного окисления липидов под действием эпросартана, чем эналаприла, является их направленность на системы, ответственные за механизмы блокирования АПФ [7].

Особый интерес представляет действие двух препаратов на NO-синтазы, ответственные за образование в эндотелии оксида азота (NO). Согласно данным литературы, спазмолитический эффект у больных с ОИМ при назначении АРА II и иАПФ в значительной степени зависит от блокады его связи тканевыми рецепторами 1-го типа [13]. По-видимому, эпросартан оказывает более выраженное действие на интенсивность перекисного окисления липидов через механизмы увеличения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, чем эналаприл. Это приводит к улучшению кровоснабжения сердца и его насосной функции, а также кислородной обеспеченности тканей. На системном уровне это проявляется снижением интенсивности пере-

кисного окисления липидов. В то же время остается непонятной роль ферментов антиоксидантной системы в снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов в крови больных при назначении курса интенсивного лечения эналаприлом и эпросартаном. Этот парадокс объясняется тем фактом, что СОД и КТ затрачивают свои ресурсы на подавление гиперэкспрессии O₂·, который в тканях используется для реакции с NO и образования ONOO- [14, 15]. Высокое содержание ONOO- служит фактором сдерживания в тканевых структурах на высоком уровне многих ферментных систем, в том числе СОД и КТ [2, 15].

При оценке сравнительной эффективности эналаприла и эпросартана на процесс свободнорадикального окисления выявлено, что эпросартан способствует достоверному снижению показателей МДА на 10-е сутки у обследуемых больных. По соотношению других показателей достоверных различий между эффективностью эналаприла и эпросартана не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование показало, что эналаприл и эпросартан эффективно снижают процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови через механизмы угнетения образования МДА и ONOO-. По своей эффективности воздействия на процессы свободнорадикального окисления эпросартан существенно превосходит эналаприл. Оба препарата не изменяют активность ферментов антиоксидантной системы: СОД и КТ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для обеспечения эффективности комплексной терапии при установлении высокой интенсивности свободнорадикального окисления у больных с ИМ без зубца Q с тактической точки зрения препаратом выбора является эпросартан.

Заключение

У больных с ИМ без зубца Q в сыворотке крови отмечается существенное увеличение интенсивности свободнорадикального окисления, что характеризуется высоким содержанием уровня МДА и ONOO-. Важным фактором высокой интенсивности свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных с ОИМ без зубца Q является депрессия ферментов антиоксидантной системы – СОД и КТ. По снижению ин-

тенсивности свободнорадикального окисления в сыворотке крови (проявляющемуся уменьшением МДА) эпросартан при его назначении в комплексной терапии

больных с ОИМ без зубца Q в течение 10 суток существенно превосходит эналаприл.

Литература

1. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн Росс акад мед наук 1999;(2):15-22.
2. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота. Вестн Росс акад мед наук 2007;(2):25-33.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма. Соровский образовательный журнал 2001;7(11):7-12.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн Росс акад мед наук 1998;(7):41-51.
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность. Тер арх 2005;(11):62-8.
6. Фомин В.В., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Артериальная гипертония высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II. Тер арх 2007;(10):86-91.
7. Моисеев В.С. Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия 2002;11(4):31-4.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28(13):1598-660.
9. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело 1988;(11):41-3.
10. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология обмена монооксида азота. Методические рекомендации. Ташкент; 2005.
11. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека. Лаб дело 1983;(10):29-33.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988;(1):16-9.
13. Карпов Ю.А. Эндотелий — новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Тер арх 2004;(6):94-6.
14. Покровский В.Е., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. Тер арх 2005;(1):82-7.
15. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестн Росс акад мед наук 2000;(6):45-52.