

КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Юбицкая Н. С., Антонюк М. В., Янькова В. И.

Цель. Изучение изменений антиоксидантного статуса и глюкозо-инсулинового гомеостаза у пациентов с метаболическим синдромом под влиянием аторвастатина и возможности коррекции выявленных нарушений с использованием коэнзима Q_{10} .

Материал и методы. В исследование включены 44 пациента с метаболическим синдромом. Первую группу составили 21 человек, получавшие аторвастатин, вторую группу – 23 пациента, принимавшие аторвастатин и коэнзим Q_{10} в течение 1 года. Клинико-лабораторное обследование включало определение показателей липидного, углеводного обменов, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус.

Результаты. Установлено, что аторвастатин угнетает антиоксидантную систему, а также способствует увеличению инсулинорезистентности при МС. Комбинированная терапия аторвастатином и коэнзимом Q_{10} , повышая антиоксидантную защиту, нивелирует интенсификацию свободнорадикального окисления липидов, индуцированную приемом статина, и не оказывает негативного влияния на состояние углеводного обмена у пациентов с МС.

Заключение. Применение аторвастатина и коэнзима Q_{10} позволяет достичь гиполлипидемического эффекта, оптимизировать процессы липопероксидации, повысить антиоксидантный статус, минимизировать нежелательное негативное влияние статина на состояние глюкозо-инсулинового обмена у пациентов с МС.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 51-55

Метаболический синдром (МС) характеризуется абдоминальным ожирением, снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией, нарушениями углеводного, липидного метаболизма, артериальной гипертензией. Часто встречаемым компонентом МС является дислипидемия, сопровождающаяся высокой концентрацией триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [1]. Адекватный гиполлипидемический контроль – один из основных принципов лечения пациентов с МС, ведущий к снижению сердечно-сосудистого риска. К препаратам целевой гиполлипидемической терапии относятся статины [2, 3]. Известно, что гиполлипидемическое действие статинов основано на их способности ингибировать активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, катализирующего образование малоновой кислоты. Однако, согласно схеме ингибирования статинами синтеза холестерина, возможно также снижение под воздействием статинов биосинтеза коэнзима ($Co Q_{10}$) – одного из основных клеточных антиоксидантов, защищающего фосфолипидный слой клеточной мембраны от воздействия свободных радикалов [4]. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов, имеющая патогенетическое значение при формировании

Ключевые слова: метаболический синдром, статины, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, коэнзим Q_{10} .

Владивостокский филиал ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" Сибирского отделения РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия.

Юбицкая Н. С.* – к. м.н., н. сотр. лаборатории восстановительного лечения, Антонюк М. В. – д. м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Янькова В. И. – к. б.н., ученый секретарь.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author), natalia.yb@mail.ru

МС – метаболический синдром, $Co Q_{10}$ – коэнзим Q_{10} , ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ОХС – общий холестерин, apoA1 – аполипопротеин A1, apoB – аполипопротеин B, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, МДА – малоновый диальдегид, АОЗ – антиоксидантная защита, ГЛ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза, АОА – антиоксидантная активность.

Рукопись получена 02.08.2012

Принята к публикации 16.05.2013

МС, в условиях статининдуцированного дефицита $Co Q_{10}$ может приводить к неблагоприятным последствиям [4–7]. В этой связи правомерно возникает вопрос о целесообразности назначения антиоксиданта $Co Q_{10}$ больным с МС, получающим статины. В литературе данные по этому вопросу противоречивы [1, 4, 6].

Статином, обладающим высокой эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении, является аторвастатин [8]. Однако неоднозначным является его влияние на углеводный обмен. Как побочное действие со стороны обмена веществ разработчики аторвастатина и его дженериков отмечают возможность развития как гипер-, так и гипогликемии. Такой побочный эффект препарата может ограничивать его применение при лечении пациентов с МС.

Целью исследования явилось изучение изменений антиоксидантного статуса и глюкозо-инсулинового гомеостаза у пациентов с МС под влиянием аторвастатина и возможности коррекции выявленных нарушений с использованием $Co Q_{10}$.

Материал и методы

В открытое проспективное контролируемое исследование включены 44 пациента с метаболическим синдромом (12 мужчин, 32 женщины; средний возраст – $52,6 \pm 1,5$ лет). Метаболический

Таблица 1

Результаты динамического наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом, M±m

Показатель	I группа (n=21)			II группа (n=23)		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		через 6 месяцев	через 12 месяцев		через 6 месяцев	через 12 месяцев
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,27	6,1±0,36**	5,5±0,31	5,3±0,14	5,3±0,12	5,3±0,18
Инсулин, мкЕд/мл	14,3±2,2	15,9±2,6**	17,1±4,2**	14,0±1,1	14,1±1,5	14,5±1,3
Индекс НОМА	4,1±0,5	4,9±1,1**	4,6±1,1**	3,2±0,3	2,9±0,4**	3,2±0,3
ТГ, ммоль/л	1,88±0,1	1,03±0,1	1,33±0,22	1,90±0,3	1,59±0,2**	1,76±0,1
ОХС, ммоль/л	6,1±0,2	4,7±0,3**	4,9±0,5**	5,7±0,2	4,6±0,2**	5,2±0,1**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,05	1,08±0,14	1,10±0,07	1,03±0,04	1,27±0,08*	1,32±0,04*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,85±0,05	0,40±0,09**	0,60±0,10**	0,97±0,15	0,72±0,09	0,76±0,08**
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,06±0,3	2,87±0,5**	3,15±0,5**	3,47±0,3	2,53±0,2**	3,20±0,1**
апоА1, мг/дл	147,5±7,9	148,4±8,6**	143,7±7,0**	151,5±5,4	152,7±7,1**	159,8±7,4**
апоВ, мг/дл	141,9±10,7	152,3±13,3**	125,8±9,5**	137,0±5,6	105,0±9,9**	135,9±5,4**
апоВ/апоА1	1,01±0,09	1,06±0,13*	0,87±0,09**	0,95±0,04	0,66±0,06*	0,95±0,09*

Примечание: достоверность по отношению к исходному показателю: * – p<0,05; ** – p<0,01.

синдром диагностировали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009 г.). Исследование проводили согласно Хельсинской декларации (2008 г.) после получения у пациентов информированного согласия. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Первую группу составили 21 человек, получавшие аторвастатин, вторую группу – 23 пациента, принимавшие аторвастатин и Ко Q₁₀. Пациенты обеих групп получали ежедневно аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Ко Q₁₀ назначали в суточной дозе 30 мг/сут (10 капель) ежедневно в течение 8 недель с последующим перерывом 8 недель (3 курса приема Ко Q₁₀ в течение 1 года).

Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Клинико-лабораторное обследование проводилось всем пациентам в начале наблюдения, через 6 и 12 месяцев.

В сыворотке крови определяли содержание триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты, аполипопротеинов А1 (апоА1) и В (апоВ) с помощью стандартных энзимных наборов (фирмы “Ольвекс”, Россия), рассчитывали показатели холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). Уровень липопероксидации оценивали по содержанию конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови. Для характеристики системы антиоксидантной защиты

(АОЗ) измеряли показатели ферментативного глутатионзависимого звена в цельной крови: содержание восстановленного глутатиона (ГЛ), активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР); определяли интегральный показатель антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови [9]. Исследование углеводного обмена включало определение содержания глюкозы (наборы фирмы “Вектор Бест”, Россия) в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы “DRG – diagnostics”, Германия). Инсулинорезистентность оценивали по критерию НОМА. Значение индекса НОМА больше 2,7 считалось повышенным и соответствовало состоянию инсулинорезистентности.

Переносимость и безопасность терапии аторвастатином оценивали по частоте возникновения побочных эффектов, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (наборы фирмы “Ольвекс”, Россия).

Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах применяли методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Вилкоксона) с использованием программного продукта “Statistica 6.0”.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали у пациентов с МС наличие ожирения (индекс массы тела

в I группе составил 36,9, во II – 31,9) и у большинства из них была выявлена инсулинорезистентность (индекс НОМА >2,7). Дислипидемия диагностирована у всех обследованных (табл. 1). Показатели аполипопротеинов (апоА1 и апоВ) в среднем по группе были в пределах значений верхней границы нормы, а их соотношение превышало нормальный уровень. Большинство изучаемых показателей системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с МС в обеих группах до приема препаратов не отличалось от нормальных значений [10] за исключением активности глутатионпероксидазы, которая была снижена в I и II группах на 38% ($p<0,01$) и 34% ($p<0,01$), соответственно.

Переносимость аторвастатина у пациентов обеих групп была хорошей. При приеме аторвастатина в дозе 20 мг не было зафиксировано случаев трехкратного повышения предельного уровня аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, которые являются критерием прекращения приема препарата [2].

При наблюдении в динамике через 6 месяцев приема препаратов у пациентов обеих групп отмечен гиполипидемический эффект. В I группе позитивные изменения липидного спектра крови характеризовались достоверным снижением уровня ОХС на 23%, ХС ЛПНП – на 30% и ХС ЛПОНП – на 53% ($p<0,01$), соотношение показателей апоВ/апоА1 достоверно увеличилось за счет повышения содержания каждого из аполипопротеинов (табл. 1). Дальнейшее лечение пациентов аторвастатином (до 12 мес.) способствовало снижению уровня индивидуальных аполипопротеинов и индекса апоВ/апоА1 до нормального уровня, корректирующее действие по отношению к ОХС и холестерину атерогенных фракций липопротеидов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) сохранялось на прежнем уровне. При этом у пациентов I группы продолжительность курса аторвастатином не влияла на уровень холестерина, связанного с антиатерогенными фракциями липопротеидов – ХС ЛПВП. Также не было выявлено достоверно значимых изменений содержания ТГ крови, тем не менее, уже через 6 месяцев терапии повышенный уровень ТГ оставался лишь у одного человека, у остальных пациентов зафиксированы нормальные значения этого показателя. То есть, прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут позволяет достоверно снизить содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и апоВ. Полученные данные согласуются с литературными. Известно, что аторвастатин является одним из немногих ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, оказывающих выраженное гиполипидемическое действие на уровни ОХС, ХС ЛПНП [8].

У пациентов I группы, получавших аторваста-

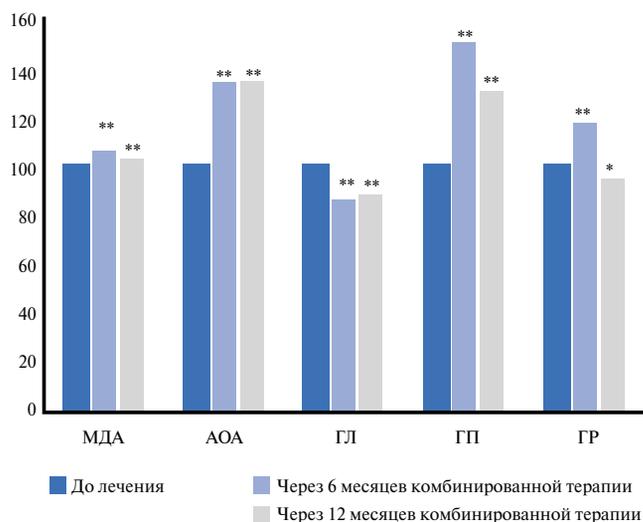


Рис. 1. Динамика ПОЛ-АОЗ у пациентов I группы.

Примечание: достоверность: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, по сравнению с показателями до лечения по критерию Вилкоксона.

Сокращения: МДА – малоновый диальдегид, АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза.

тин, отмечена неблагоприятная тенденция к увеличению уровня глюкозы и секреции инсулина в течение первых 6 месяцев приема аторвастатина, что сопровождалось повышением выраженности инсулинорезистентности (с 4,1 до 4,9; $p<0,01$). В дальнейшем содержание глюкозы крови снизилось, а уровень инсулина продолжал увеличиваться и через 12 месяцев составил 17,1 мкЕд/мл ($p<0,01$), индекс НОМА оставался высоким (4,6; $p<0,01$). Следовательно, при статининдуцированном дефиците $Co Q_{10}$ происходило повышение уровней глюкозы и инсулина, что увеличивало инсулинорезистентность [4–7].

При приеме аторвастатина у пациентов I группы через 6 месяцев наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ: достоверно увеличился по сравнению с исходным уровнем МДА (рис. 1). На фоне этого произошло повышение интегрального показателя АОА на 34% ($p<0,01$) и активности ферментов ГП, ГР на 50% ($p<0,01$) и 17% ($p<0,01$) соответственно, на фоне снижения содержания восстановленного глутатиона на 24% ($p<0,01$). Такая динамика показателей свидетельствовала об адекватной ответной реакции системы АОЗ. Увеличение срока приема аторвастатина пациентами I группы до 12 месяцев сопровождалось снижением содержания конечного продукта липопероксидации – МДА ($p<0,01$) по сравнению с 6-месячным курсом терапии. Тем не менее, его содержание у пациентов с МС через 12 месяцев достоверно превышало исходный уровень до лечения. Умень-

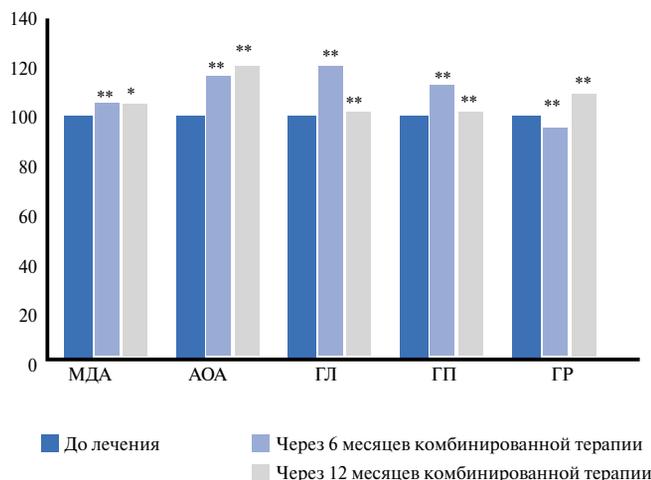


Рис. 2. Динамика ПОЛ-АОЗ у пациентов II группы.

Примечание: достоверность: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, по сравнению с показателями до лечения по критерию Вилкоксона.

Сокращения: МДА – малоновый диальдегид, АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГР – глутатионредуктаза.

шение активности ГР при стабильно низком содержании ГЛ и снижение активности ГП свидетельствовало об истощении восстановительного резерва глутатионзависимого звена. Повышение показателя общей АОА на 34% ($p < 0,01$) от исходного уровня происходило на фоне нормализации содержания МДА. Это, возможно, обусловлено интенсификацией механизмов антиоксидантной защиты на стадиях, предотвращающих образование гидроперекисей липидов [9].

Во II группе пациентов, получавших аторвастатин в комбинации с $Co Q_{10}$, к концу периода наблюдения уровни ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, apoB достоверно снизились. В отличие от первой группы достоверно повысились антиатерогенные фракции apoA1 и ХС ЛПВП, что явилось важным преимуществом комбинированной терапии аторвастатином и $Co Q_{10}$. При сочетанном приеме аторвастатина и $Co Q_{10}$ (II группа) негативной динамики со стороны глюкозо-инсулинового гомеостаза, характерной для монотерапии аторвастатином, не наблюдалось. Вероятно, неблагоприятный эффект статина компенсировался действием $Co Q_{10}$. Данный кофермент является независимым компонентом клеток, принимающим участие в синтезе АТФ и энергооб-

спечении организмов с аэробным метаболическим циклом, и активно участвует в процессах окисления глюкозы [9].

Прием $Co Q_{10}$ препятствовал истощению глутатионзависимого звена АОЗ на фоне 12-месячного курса аторвастатина у пациентов с МС (II группа) (рис. 2). Статистически значимое повышение содержания ГЛ через 6 месяцев терапии по сравнению с исходным уровнем и сохранение его количества на уровне здоровых лиц на фоне снижения активности ГР подтверждает участие $Co Q_{10}$ в нейтрализации липопероксидных радикалов [11]. Через 12 месяцев комбинированного применения аторвастатина и $Co Q_{10}$ уровень ГЛ снижился даже на фоне увеличения активности ГР, что свидетельствовало о гиперпродукции липоперекисей при действии $Co Q_{10}$ и последующем восстановлении их глутатионом. Интегральный показатель АОА повысился через 6 и 12 месяцев на 16% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,01$).

Следовательно, применение $Co Q_{10}$ на фоне терапии аторвастатином способствовало сохранению активности процессов ПОЛ на физиологическом уровне и повышению АОЗ за счет ферментативного глутатионзависимого звена. Это связано с механизмом антиоксидантного действия $Co Q_{10}$, прерывающего процесс свободнорадикального окисления липидов за счет нейтрализации пероксирадикалов и превращения их в гидропероксиды ненасыщенных жирных кислот. Ненасыщенные жирные кислоты в присутствии глутатиона разлагаются глутатионпероксидазой и препятствуют образованию конечных продуктов липопероксидации, в том числе МДА [8].

Таким образом, при дефиците $Co Q_{10}$, вызванного приемом аторвастатина, зафиксирована интенсификация процессов ПОЛ и повышение уровней глюкозы и инсулина, что соответственно вело к прогрессированию инсулинорезистентности. В ходе проспективного исследования установлены положительные эффекты сочетанного применения статина- и антиоксидантной терапии пациентов с МС. Дополнительный прием $Co Q_{10}$ компенсировал ингибирующее влияние аторвастатина на его синтез при МС. Применение аторвастатина и $Co Q_{10}$ позволило достичь гиполипидемического эффекта, оптимизировать процессы липопероксидации, повысить антиоксидантный статус, минимизировать нежелательное негативное влияние статина на состояние глюкозо-инсулинового обмена у пациентов с МС.

Литература

1. The metabolic syndrome. Ed. G. E. Roytenberg. Moscow: MED-press-inform, 2007 (Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтенберга. М.: МЕД-пресс-информ; 2007).
2. The Diagnostics and treatment of the metabolic syndrome. The Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009. 8. (6, Suppl. 2). 28 p. (Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009. 8 (6). Приложение 2. 28 с.).
3. Mkrumjan A. M., Birjukova E. V. The basic approach to pharmacotherapy of a metabolic syndrome. Cons med 2006; 8 (5): 54–7. Russian (Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. Cons Med 2006; 8 (5):54–7).
4. Langs'on P. H., Langs'on A. M. Medical application inhibiting HMG-CoA reductase and accompanying deficiency of coenzyme Q10. The review of the experimental works executed on mammals and the person. Russian medical journal. 2007; 9 (15): 747–52. Russian (Лангсон П. Х., Лангсон А. М. Медицинское применение ГМК-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима Q10. Обзор экспериментальных работ, выполненных на млекопитающих и человеке. РМЖ 2007; 9 (15):747–52).
5. Ivanova M. V., Kuharchuk V. V., Konovalova G. G. et al. Effect of inhibitors of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase and antioxidant vitamins on free radical oxidation of lipids of rat liver. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny 2007, 4:390–3. Russian (Иванова М. В., Кухарчук В. В., Коновалова Г. Г. и др. Влияние ингибиторов бета-гидрокси-бета-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы и витаминов-антиоксидантов на свободнорадикальное окисление липидов печени крыс. Бюлл. экспер. биологии и медицины 2007, 4:390–3).
6. Kljuchnikov S. O., Gnetneva E. S. Ubiquinon (Coenzyme Q10). Clinical aspects. Lechavij vrach 2007, 7:86–7. Russian (Ключников С. О., Гнетнева Е. С. Убихинон (коэнзим Q10). Клинические аспекты. Лечащий врач 2007, 7:86–7).
7. Hodgson J. M., Watts G. F., Playford D. A., et al. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr 2002, 56 (11):1137–42.
8. Susekov A. V., Gorjakova N. B. Demonstrative base of atorvastatin – the international and domestic researches. Cons med 2008, 10 (11):109–15. Russian (Сусеков А. В., Горякова Н. Б. Доказательная база аторвастатина – международные и отечественные исследования. Cons Med 2008; 10 (11):109–15).
9. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Slovo, 2006 (Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма "Слово"; 2006).
10. Novgorodceva T. P., Jendakova Je. A., Jan'kova V. I. Management on methods of research of parameters of system "peroxide oxidation of lipids – antioxidants protection" in biological liquids. Vladivostok: Published by Far Eastern Federal University, 2003. (Новгородцева Т. П., Эндакова Э. А., Янькова В. И. Руководство по методам исследования параметров системы "перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита" в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та; 2003).
11. Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K. et al. Coenzyme Q10 can prolong C. elegans lifespan by lowering oxidative stress. Mech Ageing.Dev 2004, 125 (1):41–6.

Atorvastatin therapy and antioxidant status correction in patients with metabolic syndrome

Yubitskaya N. S., Antonyuk M. V., Yankova V. I.

Aim. To study the changes in antioxidant status and glucose-insulin homeostasis among atorvastatin-treated patients with metabolic syndrome and to investigate the potential of coenzyme Q₁₀ for the correction of these changes.

Material and methods. The study included 44 patients with metabolic syndrome (MS). For one year, the first group (n=21) received atorvastatin, while the second group (n=23) received atorvastatin and coenzyme Q₁₀. The examination included the assessment of lipid and carbohydrate metabolism, lipid peroxidation system, and antioxidant status parameters.

Results. Atorvastatin suppressed antioxidant system and increased insulin resistance in patients with MS. The combination of atorvastatin and coenzyme Q₁₀ increased antioxidant defence levels, prevented a statin-induced increase in lipid peroxidation, and did not affect carbohydrate metabolism parameters in MS patients.

Conclusion. The combination of atorvastatin and coenzyme Q₁₀ demonstrated lipid-lowering effects, optimised lipid peroxidation processes, increased antioxidant defence levels, and minimised negative statin-induced effects on glucose and insulin metabolism in MS patients.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 51-55

Key words: metabolic syndrome, statins, antioxidants, lipid peroxidation, coenzyme Q₁₀.

Vladivostok Branch, Far Eastern Research Centre of Respiratory Physiology and Pathology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia.