

Положительное влияние антиоксиданта Пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики

А.И. Каминный, В.З. Ланкин, В.И. Каминная, Е.И. Перепелица, Ю.А. Шувалова, А.Н. Самко, В.В. Кухарчук

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрав. Москва, Россия

Antioxidant agent Probucol beneficial influence on incidence and severity of coronary artery restenosis after transluminal balloon coronary angioplasty

A.I. Kaminsky, V.Z. Lankin, V.I. Kaminnaya, E.I. Perepelitsa, Yu.A. Shuvalova, A.N. Samko, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить возможности снижения частоты и степени рестенозирования коронарных артерий (КА) при введении в терапию больных до и после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) низкой дозы (250 мг/сут.) антиоксиданта Пробукола.

Материал и методы. В исследование был включен 81 пациент (средний возраст $55 \pm 6,5$ лет в группе больных, принимавших Пробукол и 53 ± 6 лет — в контрольной группе; уровень общего холестерина (ОХС) $6,2 \pm 0,66$ ммоль/л и $6,77 \pm 0,79$ соответственно, с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся ТБКА с последующей коронароангиографией (КАГ) через 6 месяцев. Полученные ангиограммы подвергали количественному, компьютерному анализу.

Результаты. У больных атеросклерозом антиоксидант Пробукол проявляет высокую эффективность не только в той дозе, в которой он применяется в качестве липид-снижающего препарата (1000 мг/сут.), но и в дозе, уменьшенной в 4 раза (250 мг/сут.). При назначении Пробукола в дозе 250 мг/сут. в течение 6 месяцев после вмешательства частота возникновения рестенозов составила 19% vs 28% в контрольной группе. В основной группе больных минимальный просвет КА был достоверно больше, а степень сужения КА достоверно ниже, чем у больных, не лечившихся Пробуколом.

Заключение. Полученные результаты убедительно подтверждают возможность ограничения степени рестенозирования при назначении антиоксиданта Пробукола даже в сравнительно низкой дозе (250 мг/сут.), не влияющей на липидный профиль.

Ключевые слова: атеросклероз, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, рестенозирование, свободнорадикальное окисление, Пробукол.

Aim. To study perspectives of reducing incidence and severity of coronary artery (CA) restenosis by adding a low dose of antioxidant agent Probucol (250 mg/d) to the treatment before and after transluminal balloon coronary angioplasty (TBCA).

Material and methods. The study included 81 patients (mean age $55 \pm 6,5$ years in Probucol group; 53 ± 6 years in control group; total cholesterol (TCH) level — $6,2 \pm 0,66$ mmol/l and $6,77 \pm 0,79$ mmol/l, respectively) with chronic coronary heart disease (CHD), who underwent TBCA and coronarography (CAG) 6 months later. The angiograms were assessed by quantitative computer analysis.

Results. In atherosclerosis patients, antioxidant agent Probucol was highly effective not only in the lipid-lowering dose (1000 mg/d), but also in a four-fold reduced dose (250 mg/d). After six-month Probucol treatment (250 mg/d), restenosis incidence was just 19%, comparing to 28% in the control group. In Probucol group, minimal CA lumen diameter was significantly greater, and CA stenosis severity — significantly lower than in control group.

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: akam67@rambler.ru

Conclusion. The results obtained proved the possibility to reduce restenosis severity by Probucol treatment, even in low dose (250 mg/d), without affecting lipid profile.

Key words: Atherosclerosis, transluminal balloon coronary angioplasty, restenosis, free-radical oxidation, Probucol.

Транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА), наряду с аортокоронарным шунтированием (АКШ), широко используется в качестве эффективного метода реваскуляризации миокарда при гемодинамически значимом стенозировании одной или нескольких коронарных артерий (КА). Одним из осложнений ТБКА является рестенозирование — повторное сужение сосуда, возникающее в месте вмешательства; оно развивается в 30–50% случаев [5]. Стентирование позволило значительно снизить частоту возникновения рестенозов, однако, полностью не решило эту проблему, т.к. применение стентов весьма ограничено в мелких артериях. Рестенозирование после ТБКА развивается как реакция на механическое повреждение эндотелия и включает, прежде всего, такие стадии как тромбоз и воспаление [7]. Известно, что процессы свободно-радикального окисления играют важную роль в развитии тромбоза и воспаления [3]. В частности, снижение активности антиокислительных ферментов и активация фосфолипазы A_2 в зонах атеросклеротического повреждения стенки сосуда провоцируют накопление алифатических липопероксидов, которые ингибируют биосинтез природного антитромбогенного фактора — простациклина [3]. С другой стороны, усиленный гидролиз ненасыщенных лецитинов фосфолипазой A_2 освобождает арахидоновую кислоту, которая является субстратом для ферментативного синтеза медиаторов воспаления — лейкотриенов [1,6]. Активированные макрофаги моноцитарного происхождения интенсивно генерируют активные формы кислорода в стенке сосуда, усиливая местную воспалительную реакцию [3,8]. Из вышесказанного следует, что развитие тромбоза и воспаления, предшествующие формированию неоинтимы при рестенозировании, может быть существенно подавлено путем включения антиоксидантов в терапию больных до и после ТБКА. В литературе имеются данные об ингибировании природными и синтетическими антиоксидантами тромбогенеза и воспалительных реакций [2–4]. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было обнаружено значительное уменьшение частоты рестенозов после

ТБКА при терапии антиоксидантами, причем для подавления рестенозирования после ТБКА были успешно использованы высокие дозы (до 1000 мг/сут.) синтетического антиоксиданта Пробукола [10–12], который в течение ряда лет использовался в качестве липид-снижающего препарата [2].

Целью настоящей работы стало исследование возможности снижения частоты и степени рестенозирования КА при введении в терапию больных до и после ТБКА низкой дозы (250 мг/сут.) антиоксиданта Пробукола, который, как было показано ранее, в такой дозе не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на показатели липидного обмена.

Материал и методы

Были проведены два клинических исследования. В первом из них 28 мужчин (средний возраст $52 \pm 1,4$ года с содержанием общего холестерина (ОХС) $= 7,1 \pm 0,24$ ммоль/л с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) были рандомизированы на 2 равные группы, в каждой из которых больные получали в течение 6 месяцев Пробукол (Ай Си ЭН Фармасьютикалз, Швейцария) в дозах 1000 мг/сут. или 250 мг/сут. В это исследование не включали больных, ранее принимавших какие-либо антиокислительные или липид-снижающие препараты в течение 3 месяцев до начала исследования.

Липопропротеиды низкой плотности (ЛНП) из плазмы крови больных выделяли при помощи дифференциального ультрацентрифугирования (препаративная рефрижераторная ультрацентрифуга Beckman L-8; США) в градиенте плотности NaBr [2–4], после чего содержание белка в ЛНП определяли по методу Лоури, а концентрацию липопероксидов в ЛНП — при 560 нм по реакции с Fe^{2+} -ксиленолоранжем до и после восстановления органических гидропероксидов трифенилфосфином на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) [9].

Во второе клиническое исследование был включен 81 пациент — мужчины (средний возраст $55 \pm 6,5$ лет в группе, лечившихся Пробуколом и 53 ± 6 лет — в контрольной группе, уровень ОХС составил $6,2 \pm 0,66$ ммоль/л и $6,77 \pm 0,79$ соответственно, с хронической ИБС. У всех, включенных в исследование больных, был документированный при КАГ стеноз одной или двух магистральных КА с сужением просвета не $< 70\%$. После рандомизации на 2 равные группы, больным первой группы назначали в течение 7–10 дней до ТБКА и далее в течение 6 месяцев после ТБКА Пробукол в дозе 250 мг/сут. на фоне стандартной антиангинальной терапии с включением Плавикса®. Больные второй группы (контрольной) до и после инвазивного вмешательства получали только стандартную антиангинальную терапию в комбинации с Плавиксом®. При ТБКА использовали стандартный метод [5] и аппаратуру Croscom фирмы Siemens (Германия); остаточный

стеноз после ТБКА у включенных в исследование был не > 15%. Контрольную КАГ каждому пациенту выполняли через 6 месяцев после ТБКА с использованием той же аппаратуры. Наличие рестеноза в участке КА, подвергшейся вмешательству, констатировали при диагностике ее сужения $\geq 50\%$. Полученные ангиограммы подвергали количественному компьютерному анализу с помощью системы Nicog фирмы Siemens (Германия).

Результаты

Пробукол длительное время использовался в качестве липид-снижающего препарата, причем этот синтетический фенольный антиоксидант сравнительно слабо снижает содержание ОХС и ХС ЛНП [3,5]. При этом следует отметить, что липид-снижающее действие Пробукола проявляется только при назначении его в высоких дозах (1000 мг/сут.), тогда как при уменьшении суточной дозы препарата в 2-4 раза каких-либо изменений липидного обмена не происходит [2]. При применении в дозе 1000 мг/сут. Пробукол вызывает нежелательное снижение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и может привести к удлинению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), однако подобные побочные эффекты не наблюдаются при использовании более низких доз этого препарата [5]. В соответствии с этим, в первой серии клинических исследований изучали степень окисленности ЛНП, выделенных из плазмы крови пациентов, получавших в течение 6 месяцев Пробукол как в большой (1000 мг/сут.), так и малой (250 мг/сут.) дозах. Результаты представлены в таблице 1. Пробукол в высокой дозе достоверно снижал концентрации ОХС и ХС ЛНП, тогда как низкая доза препарата не оказывала достоверного влияния на параметры липидного обмена. Тем не менее, обе дозы Пробукола (1000 и 250 мг/сут.)

после 6 месяцев терапии в практически равной степени (различия между группами статистически недостоверны) снижали концентрацию липогидропероксидов в ЛНП, выделенных из плазмы крови больных ИБС. Следовательно, для увеличения антиокислительного статуса организма и защиты от окислительного стресса, в частности для предотвращения атерогенной модификации ЛНП, Пробукол может с успехом назначаться в суточной дозе, которая в 4 раза ниже дозы, обеспечивающей липид-снижающий эффект. Эти результаты открывают возможности для применения Пробукола не в качестве гиполипидемического препарата, а в качестве нетоксичного, эффективного антиоксиданта, обладающего прямым и опосредованным антиокислительным действием *in vivo* [2-4], что выгодно отличает его от ряда других антиоксидантов, используемых в клинических исследованиях.

Чрезвычайно важным и актуальным является направление исследований, посвященное изучению роли антиоксидантов в механизмах подавления рестенозирования после ТБКА. В последние годы выполнен ряд работ, подтвердивших возможность положительного влияния природных и синтетических антиоксидантов на рестенозирование КА после баллонной дилатации как в экспериментах на животных [11], так и при клинических испытаниях [10-12]. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех этих исследованиях, проведенных в различных клинических центрах, был выявлен однозначно позитивный эффект повышенных (до 1000 мг/сут.) доз Пробукола, проявившийся 40-50% снижением частоты рестенозирования после ТБКА [10-12]. Результаты настоящей работы, представленные в таблице 2 не только

Таблица 1

Изменение показателей липидного обмена и параметров, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов у больных ИБС, получавших в течение 6 месяцев антиоксидант Пробукол в различных суточных дозах

Показатели	Пробукол, 1000 мг/сут.		Пробукол, 250 мг/сут.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	7,2 $\pm$ 0,21	5,7 $\pm$ 0,18*	7,1 $\pm$ 0,24	6,6 $\pm$ 0,46
ХС ЛНП, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,10	4,5 $\pm$ 0,14*	5,1 $\pm$ 0,24	4,8 $\pm$ 0,16
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,04*	1,21 $\pm$ 0,04	1,06 $\pm$ 0,09
Липогидропероксиды, нмоль/л	8,1 $\pm$ 0,48	5,9 $\pm$ 0,19*	8,0 $\pm$ 0,51	6,2 $\pm$ 0,02*
Глутатионпероксидаза, ед/г Нб	3,7 $\pm$ 0,37	7,2 $\pm$ 0,52*	3,8 $\pm$ 0,36	6,7 $\pm$ 0,58*

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние терапии Пробуколом на Dmin и степень сужения КА у больных ИБС, подвергшихся ТБКА

	Контроль, n=38		Пробукол, n=43	
	Dmin КА, мм	Степень сужения КА, %	Dmin КА, мм	Степень сужения КА, %
1. До ТБКА	0,86±0,31	69,5±7,79	0,9±0,29	68,4±8,53
2. Непосредственно после ТБКА	2,69±0,40	7,36±6,06	2,62±0,38	6,69±5,53
3. Через 6 месяцев после ТБКА	1,79±0,88*	36,65±29,24*	2,26±0,36*#	17,09±20,69*#

Примечание: * $p_{1-2,2-3} < 0,01$; # $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

подтверждают правомерность выводов предшествующих исследований, но и открывают новые перспективы для использования более безопасных низких доз антиоксиданта Пробукола с целью подавления рестенозирования КА после ТБКА. Важно отметить, что в этом исследовании контрольная группа больных и группа пациентов, принимавших 250 мг/сут. Пробукола, были сопоставимы по рентгеноморфологическим характеристикам поражений КА как до, так и непосредственно после успешной ТБКА. Повторная КАГ, выполненная через 6 месяцев после ТБКА, выявила весьма существенные различия между группой больных, лечившихся Пробуколом и контрольной группой по таким показателям как минимальный просвет артерии (Dmin) и степень ее стенозирования. Dmin в группе больных, получавших в течение 6 месяцев 250 мг/сут. Пробукола,

был более чем на 20% выше, чем в контрольной группе. Соответственно, степень стенозирования КА в группе больных, лечившихся Пробуколом, была в 2 раза ниже, чем таковая у пациентов без добавления Пробукола. Частота рестенозирования в основной группе больных составила 19% vs 28% в контроле.

Таким образом, настоящее исследование убедительно подтверждает возможность ограничения степени рестенозирования при использовании Пробукола, причем это препарат даже в сравнительно малой дозе (250 мг/сут.), не влияющей на липидный профиль, был эффективен в подавлении окислительного стресса и, соответственно, в предотвращении рестенозирования после ТБКА. Полученные результаты открывают перспективы для более широкого назначения антиоксидантов, в частности Пробукола, в инвазивной кардиологии.

Литература

1. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск. Изд-во СО РАМН 2003; 328 с.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. Москва, МАИК "НаукаИнтерпериодика" 2001; 343 с.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
4. Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression coronary artery disease as a result of intensive lipid - lowering therapy in men with levels of apolipoproteins B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
5. Gruentzig AR, King SB 3rd, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. N Engl J Med 1987; 316(18): 1127-32.
6. Hansson G, Malmsten C, Radmark O. In: Prostaglandins and related substances. Amsterdam-New York-Oxford. Elsevier 1983; 127-69.
7. Clowes AW, Reidy MA. Prevention of stenosis after vascular reconstruction: pharmacologic control of intimal hyperplasia--a review. J Vasc Surg 1991; 13(6): 885-91.
8. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff S.P. Measurement of concentration by the Ferrous oxidation - xylene orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Analyst Biochem 1994; 220: 403-9.
9. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(17): 10134-9.
10. Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, et al. Probucol inhibits neointimal formation in carotid arteries of normocholesterolemic rabbits and the proliferation of cultured rabbit vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 19-28.
11. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1998; 97: 429-36.
12. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al. Effectiveness of antioxidants in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The probucol angioplasty restenosis Trial. JASS 1997; 30: 855-62.

Поступила 14/04-2006