

Заболелания сердечно-сосудистой системы:

Клинические испытания применения дигидрокверцетина (ДГК) у больных ишемической болезнью (ИБС). Геронтологический центр.

Цель проведения:

оценка антиоксидантной активности ДГК у терапевтических больных.

Материалы и методы:

в исследования были включены 50 человек.

Первая опытная группа составила 10 человек, в возрасте от 50 до 73 лет.

Заболелания больных

основной диагноз ИБС, часто в сочетании с гипертонической болезнью, сахарным диабетом и ожирением.

Контрольная группа составила 20 человек.

Тактика лечения:

перед применением ДГК проведено полное клинико-лабораторное обследование больных.

В период лечения препаратом пациенты получали по 250 мг 1 раз в день на курс в течение 10 дней.

Первая контрольная группа состояла из 14 человек, сопоставимых по полу, возрасту и заболеланиям.

Исследуемые параметры:

холестерин, триглицериды, диеновые конъюгаты, триеновые конъюгаты, основание Шиффа, индекс антиоксидантной активности. Указанные параметры фиксировались в сроки, соответствующие протоколам клинических наблюдений, где регистрировались отзывы пациентов, диагноз основного и сопутствующих заболеланий.

Метод исследования:

динамику Перекисного окисления липидов в результате проведенного лечения оценивали методом хемилюминесценции.

Полученные результаты: уже через 10 дней лечащие врачи отмечают в этой группе больных по сравнению с контролем, прежде всего улучшение самочувствия, снижение интенсивности сердечных и головных болей.

При оценке состояния процессов Перекисного окисления липидов наряду с повышенным уровнем молекулярных продуктов:

первичных - диеновые конъюгаты (ДК),

вторичных - триеновые конъюгаты (ТК),

конечных - оснований Шиффа (ОШ) имело место достоверное снижение по сравнению с нормой интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) Это проявлялось как снижением показателя I max, так и светосуммы (S) и объясняется снижением активности метаболических процессов, сопровождающихся свободно-радикальными реакциями.

Коэффициент I max/S, характеризующий общую антиоксидантную активность был также достоверно ниже нормы. После курса приема ДГК все анализируемые показатели ПОЛ существенно не отличались от нормы (табл. 1), тогда как в контрольной группе больных, не принимавших препарат, достоверных изменений в этих показателях не отмечалось (табл. 2).

Кроме того, у больных, прошедших курс терапии в сочетании с ДГК отмечалось более значимое снижение уровней холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, протромбинового индекса, что имеет большое значение в патогенезе указанных заболеланий и свидетельствует о влиянии препарата на глубокие метаболические процессы в печени.

Таблица 1

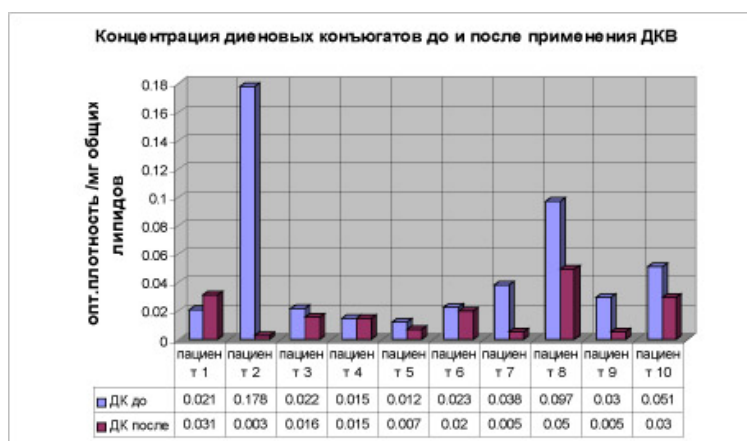
Динамика исследуемых параметров у больных атеросклерозом опытной группы в результате лечения препаратом ДГК

| № пациент | холестерин | | триглицерид | | дгеновый копьюгат | | треновый копьюгат | | Основаппе Шиффа | | L/S | |
|--------------|------------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|-------|-----------|-------|
| | До | После | До | После | До | После | До | После | До | После | До | После |
| 1 | 7,52 | 5,67 | 2,20 | 2,01 | 0,02 1 | 0,031 | 0,01 9 | 0,017 | 0,8 0 | 0,62 | 0,05 0 | 0,072 |
| 2 | 5,45 | 4,45 | 1,67 | 0,98 | 0,17 8 | 0,003 | 0,02 1 | 0,016 | 0,9 1 | 0,86 | 0,06 3 | 0,075 |
| 3 | 8,80 | 6,05 | 2,68 | 2,34 | 0,02 2 | 0,016 | 0,02 0 | 0,014 | 0,8 4 | 0,78 | 0,06 8 | 0,094 |
| 4 | 5,26 | 6,20 | 1,97 | 1,38 | 0,01 5 | 0,015 | 0,01 7 | 0,011 | 0,6 1 | 0,56 | 0,05 8 | 0,079 |
| 5 | 7,46 | 5,71 | 2,30 | 1,70 | 0,01 2 | 0,007 | 0,01 8 | 0,014 | 0,5 8 | 0,35 | 0,09 2 | 0,077 |
| 6 | 7,40 | 5,18 | 3,40 | 2,70 | 0,02 3 | 0,020 | 0,01 9 | 0,013 | 0,2 5 | 0,18 | 0,05 9 | 0,095 |
| 7 | 6,37 | 4,50 | 0,81 | 0,46 | 0,03 8 | 0,005 | 0,02 0 | 0,012 | 0,3 0 | 0,26 | 0,12 5 | 0,077 |
| 8 | 7,60 | 7,30 | 2,61 | 1,82 | 0,03 0 | 0,005 | 0,01 6 | 0,013 | 0,4 2 | 0,31 | 0,05 6 | - |
| 9 | 8,56 | 6,25 | 2,31 | 2,14 | 0,09 7 | 0,050 | 0,01 7 | 0,014 | 0,2 7 | 0,18 | 0,05 6 | 0,099 |
| 10 | - | - | - | - | 0,05 1 | 0,030 | 0,01 6 | 0,012 | 0,2 7 | 0,21 | 0,04 6 | - |

Контрольная группа

Таблица 2

| № пациентов | Дневной конъюгат | | трехдневный конъюгат | | основание Шиффа | | I/S | |
|-------------|------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | ДО | После | ДО | после | до | после | до | После |
| 1 | 0,106 | 0,100 | 0,041 | 0,020 | 0,35 | 0,26 | 0,061 | 0,090 |
| 2 | 0,098 | 0,080 | 0,030 | 0,021 | 0,14 | 0,12 | 0,085 | 0,087 |
| 3 | 0,094 | 0,086 | 0,037 | 0,035 | 0,50 | 0,47 | 0,059 | 0,098 |
| 4 | 0,123 | 0,117 | 0,025 | 0,024 | 0,39 | 0,30 | 0,075 | 0,098 |
| 5 | 0,099 | 0,097 | 0,036 | 0,030 | 0,26 | 0,16 | 0,068 | 0,095 |
| 6 | 0,118 | 0,115 | 0,030 | 0,031 | 0,05 | 0,05 | 0,074 | 0,075 |
| 7 | 0,089 | 0,089 | 0,031 | 0,030 | 0,18 | 0,19 | 0,076 | 0,071 |
| 8 | 0,096 | 0,095 | 0,030 | 0,029 | 0,44 | 0,40 | 0,058 | 0,077 |
| 9 | 0,075 | 0,073 | 0,027 | 0,025 | 0,34 | 0,32 | 0,074 | 0,122 |
| 10 | 0,098 | 0,099 | 0,020 | 0,020 | 0,18 | 0,17 | 0,083 | 0,090 |



Применение нового антиоксидантного препарата с содержанием ДГК в лечении больных ишемической болезнью сердца

Е. А. Тарасова

В ряде работ [1-3] было показано, что **при ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдается как интенсификация процессов Перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и снижение уровня антиоксидантной защиты, что позволяет считать подобное нарушение одним из звеньев патогенеза ИБС.** Накоплено также большое количество данных о важной роли процессов ПОЛ в патогенезе атеросклероза [4]. В связи с этим важную роль в комплексном лечении атеросклероза и ИБС приобретают антиоксиданты, тормозящие процессы ПОЛ и тем самым оказывающие положительное влияние на состоянии клеточных мембран и сосудистой стенки [5]. При этом лечение больных ИБС антиоксидантными средствами находится в прямой зависимости от уровня ПОЛ и активности антиоксидантной защиты. Чем больше выражено ускорение ПОЛ мембран и чем ниже активность антиоксидантной защиты, тем меньше эффект от проводимой терапии [6].

Среди применяемых в медицине антиоксидантов наибольший интерес представляют:

-пищевые средства природного происхождения, ввиду их низкой токсичности, а, следовательно, и безопасности

применения при длительном курсовом лечении.

К их числу относится новый отечественный продукт **Флавит пищевой**, способ получения которого и область использования в комплексной терапии разработаны в ведущих медицинских центрах - Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) [7,8].

Растительным источником Флавита пищевого служит древесина лиственницы Сибирской и Даурской. По своему составу продукт является биофлаваноидным препаратом [9]. Он обладает антиоксидантным и капилляропротекторным действием, сочетающимся с гиполипидемическими, гепатопротекторными и диуретическими свойствами [10].

Продукт не вызывает аллергических, иммунодепрессивных реакций, эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного эффектов [II]. Цель настоящей работы заключалась в обосновании применения Диквертина как препарата антиоксидантного действия в комплексном лечении больных ИБС.

Материалы и методы. Обсуждаемые в работе данные являются результатом наблюдения за 56 больными ИБС.

Диагноз ИБС ставился на основании критериев ВОЗ, функциональный класс стенокардии определялся в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов. Из 56 больных (45 мужчин и 11 женщин; средний возраст 61,2 ± 1,6 года) у 18 мужчин в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. У всех больных была стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса, установленная на основании клинической симптоматики и результатов велоэргометрии. Гипертоническая болезнь II степени была у 21 больного.

Больные получали терапию, включавшую нитраты пролонгированного действия, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Дозы препаратов не изменялись в процессе исследования. У всех больных на фоне терапии сохранялись приступы стенокардии. Дополнительно всем больным назначался ДГК по схеме: 6 дней по 0,04 г 4 раза в день, 10 дней по 0,04 г 3 раза в день, затем по 0,02 г 3 раза в день.

Курс лечения составлял 40 дней.

Обследование больных ИБС проводилось на фоне обычной терапии до и после 40-дневного курса лечения с применением ДГК.

Оценивались общее состояние больного, частота приступов стенокардии, данные электрокардиографических исследований, определялась толерантность к физической нагрузке с помощью велоэргометрии. Велоэргометрия выполнялась по методике с непрерывной ступенчато возрастающей нагрузкой (ступень нагрузки - 25 Вт, длительность - 3 мин) до достижения порогового (загрудинная боль и/или ишемического смещения сегмента ST на 1 мм и более), либо субмаксимального (85 % от максимальной частоты сердечных сокращений) уровня. Кроме этого изучался липидный спектр крови (общий холестерин), липопротеиды низкой плотности, триглицериды по унифицированной методике. Кровь на исследование брали утром после 12-часового голодания.

Описанное выше исследование сочеталось с диагностикой тимусзависимого дисрегуляторного иммунодефицита (ИД), поскольку известно, что ИД включается как компонент в патогенез большинства заболеваний внутренних органов, в том числе ИБС.

Диагностика ИД проводилась по методу М.В. Вогралика в соавт. (1986 г.), основанному на тепловизионном выявлении специфических зон сниженного инфракрасного излучения кожных покровов тела в области верхнего края грудины и медиальной поверхности большого пальца стопы. Степень снижения в градусах статистически достоверно коррелирует со снижением количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов. Кроме того, величина градиента температуры отрицательно коррелирует с показателями соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры.

Диагностика ИД осуществлялась с помощью аппарата «Хелпер».

Клинический эффект оценивали по частоте приступов стенокардии, количеству принимаемого нитроглицерина, приросту толерантности физической нагрузке.

За наличие эффекта принималось урежение или ослабление приступов стенокардии, уменьшение потребления нитроглицерина на 50 % и более, снижение болевого порога на 10 % и более от исходного, повышение иммунитета и достоверное снижение содержания липидов крови.

Результаты и обсуждение.

На фоне лечения с применением ДГК у 78 % больных отмечалось уменьшение признаков коронарной недостаточности в виде урежения более чем на 50 % приступов стенокардии и в связи с этим уменьшения потребности в нитроглицерине (табл. 1).

Полученные данные подтверждают гипотезу о значении в развитии толерантности к нитратам окислительного стресса и положительных результатов лечения антиоксидантами.

Таблица 1.

Динамика приступов стенокардии при курсовом лечении ДГК.

| Показатель | Больные ИБС (n=56) | | |
|--|--------------------|----------------|---------------|
| | Исходно | Через 3 недели | Через 40 дней |
| Количество приступов стенокардии в неделю | 16,4±1,5 | 6,9±0,9* | 3,8±0,8* |
| Количество принятых таблеток нитроглицерина в неделю | 13,8±1,7 | 7,6±1,8* | 3,1±0,8* |

*При p<0.05



Выявлено достоверное увеличение мощности пороговой нагрузки с 76,4 ± 3,9 Вт до 112,3 ± 7,2 Вт при p < 0,05 (рис. 1) После курса лечения Диквертином отмечалось снижение содержания в крови общего холестерина на 25,7 %, липопротеидов низкой плотности на 23 % и триглицеридов на 4,4 %. Динамика липидного профиля плазмы крови представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика показателей липидов крови под влиянием ДГК

| Показатель | Больные ИБС (n = 48) | |
|------------------------------------|----------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,98 ±0,15 | 5,19 ±0,19* |
| Липопротеиды низкой плотности, ед. | 102,5 ±0,45 | 79,7 ±0,31* |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,95 ±0,19 | 1,76 ±0,16 |

* p < 0,05 между показателями до и после лечения У большинства больных ИБС (94 %) было выявлено наличие тимусзависимого дисрегуляторного иммунодефицита, развитие которого являлось, вероятно, не только осложнением основного заболевания ИБС, но было связано с действием возрастных, стрессорных и экологических факторов. После курса лечения Диквертином отмечалась явная положительная динамика в состоянии иммунной системы и повышение реактивности организма (табл. 3)

Таблица 3.

Динамика градиента температуры рефлексогенных зон в процессе лечения ДГК

| Показатель | Больные ИБС (n = 36) | |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| | До лечения | После лечения |
| Дt °C на грудине | -0,42 °C ±0,13 | -0,12 °C ±0,0016° |
| Дt °C на правой стопе | -1,74 °C ±0,23 | -0,63 °C ±0,11° |
| Дt °C на левой стопе | -1,86 °C ±0,13 | -0,54 °C ±0,09° |

* при $p < 0,05$.

Выводы

- 1. У больных ИБС прием ДГК приводит к снижению толерантности к нитратам за счет уменьшения окислительного стресса.**
- 2. Прием ДГК в сочетании с обычной терапией нитратами, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента повышает у больных ИБС толерантность к функциональной нагрузке и иммунный статус.**
- 3. Под влиянием лечения больных ИБС ДГК происходит снижение в плазме крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.**
- 4. Показана целесообразность подключения к традиционному лечению больных ИБС ДГК как препарата антиоксидантного действия.**

- ЛИТЕРАТУРА 1. Барсель В.А., Щедрина И. С. и др. Состояние системы Перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология. -1998. - № 5. - С. 18-20.
2. Киселева Н.Т., Липтельская В.А., Петрова Н.В. Обоснованность и тактика применения витаминов -антиоксидантов в Профилактике атеросклероза// Кардиология. -1998.-№12.-С. 77-81.
3. Lhi K., Cuddy T.E., Pierce G.N. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients // Am. Heart J. - 1992. - 123. - P. 285-290.
4. Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Михнн В.П. и др. Перспективы использования антиоксидантов в комплексной терапии атеросклероза // Биоантиоксидант. Труды Междунар. Симпозиума «Медицина и охрана здоровья». -Тюмень. Изд. Тюменского университета. -1997. -С. 55-57.
5. Белая О.Л. Бензфлавин как антиоксидант в комплексной терапии ишемической болезни сердца// Там же, С. 233-234.
6. Сыркин АЛ., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. и др. Изменения показателей системы антиоксидантной защиты организма больных ИБС на фоне традиционной терапии // Клин. мед. -1996. - № 3. - С. 24-27.
7. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. и др. Диквертин - новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство // Хим -фарм журнал -1995,-X" 9 -С 61-64,
8. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Новое антиоксидантное средство «Диквертин» // Практическая фитотерапия. -1997. - № 1. -С. 12-16.
9. «Средство для комплексной терапии заболеваний Диквертин и способ его получения» Патент RU № 2088256. Изобр.. 1997.-№24.
10. Тюкавквна Н.А., Колесник Ю.А., Руленко И.А. и др. Дигидрокверцетин как антиоксидант // Тез. докл. II Рос. нац.. Конгресса «Человек и лекарство». М., 1995. - С. 295.
11. Шкаренков А.А., Белошапко А.А. Кузнецов Е.Б. и др. Доклиническое токсикологическое изучение диквертина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. -1998. - № 3. - С. 36-39.