14. Dominguez L. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor kinase activity in essential hypertension // Am. J. Hypertens. – 1997; 10: 1349.
15. Fogari R., Zoppi A., Pasotti C. et al. Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different beta-blockers // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989; 14 (7): 28–32.
16. Sattar N., Preiss D., Murray H. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // Lancet. – 2010; 375 (9716): 735–42.
17. Ridker P. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // Lancet. – 2012; 380 (9841): 565–71.
18. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы / М.: Реафарм, 2003.
19. Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шевченко О.П. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у больных распространенным псориазом // Дальневост. вестн. дерматовенерол., косметол. и пластич. хир. – 2010; 1 (7): 22–6.
20. Napoli P., Taccardi A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005; 91: 161–5.
21. Kuralay F., Altekin E., Yazlar A. et al. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine // Tohoku J. Exp. Med. – 2006; 208: 203–12.
22. Dogan A., Ozaydin M., Gedikli O. et al. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia // Jpn Heart J. – 2003; 44: 463–70.
23. Topal E., Ozdemir R., Barutcu I. et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow // J. Electrocardiol. – 2006; 39: 211–8.
24. Di Napoli P., Chierchia S., Taccardi A. et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts // Nitric. Oxide. – 2007; 16: 228–36.
25. Tuunanen H. et al. Trimetazidine, a Metabolic Modulator, Has Cardiac and Extracardiac Benefits in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // Circulation. – 2008; 118: 1250–8.

EFFECT OF TRIMETAZIDINE IN A ROSUVASTATIN-BISOPROLOL COMBINATION ON BLOOD LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN AND GLUCOSE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

A. Shevchenko[2]*, MD;* ***O. Shevchenko***[1]*;* ***T. Khalilyulin***[2]*, Candidate of Medical Sciences;* ***V. Pavlov***[1]*, Candidate of Medical Sciences;* ***O. Serdyuk***[1]*,* ***A. Peredelkina***[1]
[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
[2]Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

This controlled pilot study showed that just 2 weeks after therapy with bisoprolol and rozuvastatine, the trimetazidine (Predizine)-treated patients with stable angina pectoris without diabetes mellitus had lower blood glucose and C-reactive protein levels and fewer angina attacks and needed less additional use of nitroglycerin and amlodipine.

Key words: trimetazidine, metabolism, glucose, inflammation, angina pectoris.

ВЛИЯНИЕ КУДЕСАНА НА ЦИТОХРОМ Р450 3А4: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В. Шумянцева[2], доктор биологических наук, профессор,
Е. Ших[1], доктор медицинских наук, профессор,
А. Махова[1], кандидат медицинских наук,
Т. Булко[2], **Е. Супрун**[2], кандидат биологических наук
[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
[2]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
E-mail: chih@mail.ru

Электрохимический анализ показал, что Кудесан за счет антиоксидантного действия способен повлиять на метаболизм лекарственных препаратов при комплексной терапии путем индуцирования активности цитохрома Р450 3А4. Это может найти широкое применение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: свободные радикалы, Кудесан, цитохром Р450 3А4, взаимодействие, ферментные электроды, антиоксиданты.

Со свободными радикалами в организме связывают один из наиболее важных механизмов повреждающего воздействия на клетки. Разрушительное действие свободных радикалов проявляется в ускорении процессов старения организма, провоцировании повреждающего воздействия на различные ткани и системы организма, включая клетки мозга, сердца, кроветворной, иммунной системы и др. Доказана роль свободнорадикального окисления в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз [1, 2], болезнь Альцгеймера, нарушение мозгового кровообращения, ангиопатии при сахарном диабете (СД), дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, катаракта, некоторые виды злокачественных опухолей, системных заболеваний, онкологическая патология [3].

В ходе крупных эпидемиологических исследований установлена связь между низким содержанием естественных антиоксидантов в организме и достоверным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, хорошо известна роль свободных радикалов в механизме ишемии и реперфузии миокарда [2, 4]. Поэтому в современной медицине все большее значение приобретают препараты, способные интенсифицировать метаболические процессы в клетках организма, повышать антиоксидантную защиту и подавлять активность в нем свободнорадикальных процессов [3].

В этом плане одной из наиболее перспективных групп является природная система антиоксидантов, представленная прежде всего витаминами и витаминоподобными веществами (токоферол, витамин А, каротиноиды, аскорбат, убихинон) – вследствие их доступности, распространенности в природе, лучшей изученности и биосовместимости с организмом человека.

Убихинон (коэнзим Q10 – KoQ10) занимает центральное место в антиоксидантной системе; его содержание в миокарде значительно выше, чем в остальных органах, что важно для лечения сердечно-сосудистой патологии [4]. KoQ10 (убихинон) – липофильное вещество, которое синтезируется во всех клетках организма, является составной частью мембран клеток и обязательным компонентом дыхательной цепи митохондрий. Антиоксидантные свойства проявляет восстановленная форма убихинона; она ответственна за регенерацию витаминов Е и С, а также за защиту мембранных липидов от перекисного окисления. Благодаря своим ключевым свойствам KoQ10 необходим для осуществления нормальной жизнедеятельности человека, и прежде всего для нормального функционирования тканей с высоким уровнем энергетического обмена, в частности, сердечной мышцы. Однако, несмотря на то, что KoQ10 является эндогенным веществом и синтезируется в организме, с возрастом, а также вследствие различных заболеваний при приеме некоторых препаратов (статинов) его содержание в тканях падает. Результатом становится снижение энергообеспеченности и антиоксидантной защиты организма, что приводит к развитию патологических состояний.

В соответствии со сказанным понятен интерес, который вызывает использование в клинической практике убихинона – коэнзима Q10, обладающего способностью оптимизировать процессы в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс в ишемизированной ткани, а также проявляющего антиоксидантные свойства. Однако хотелось бы отметить, что, по результатам исследований, в качестве дополнительного источника KoQ10 наиболее эффективными оказались препараты, содержащие KoQ10 в солюбилизированной (водорастворимой) форме (Кудесан), благодаря повышенной биодоступности – более чем в 2 раза по сравнению с жирорастворимой формой [3].

Многочисленные доклинические и клинические исследования по применению KoQ10 при различных кардиологических заболеваниях выявили на его фоне достоверное улучшение состояния больных.

В эксперименте изучена возможность использования KoQ10 для предупреждения гиперплазии интимы внутренней стенки артерии трансгенных новозеландских белых кроликов при баллонировании артерии. Установлено, что у кроликов, получавших KoQ10, повысилась по сравнению с контролем резистентность липидов плазмы к окислению *in vitro* [1]. Имеются доказательства того, что KoQ10 предотвращает реперфузионное повреждение миокарда, как и при непосредственной ишемии, оказывая благоприятное воздействие на ультраструктуру миокарда [5].

При остром инфаркте миокарда (ОИМ) выявлен один из возможных механизмов положительного действия KoQ10 – предотвращение развития синдрома удлиненного интервала *Q–T*. Также установлено, что KoQ10 у больных с острым коронарным синдромом существенно снижает уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышает – липопротеидов высокой (ЛПВП) плотности [5]. G. Watts и соавт. [6] показали положительное влияние KoQ10 на лечение эндотелиальной дисфункции у больных дислипидемией и СД типа 2.

Также изучалась эффективность отечественного препарата KoQ10 (Кудесан) в качестве эндотелийпротективного средства у больных хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) на фоне базисной антиангинальной терапии. Показано, что примене-

Кудесан®
Qudesan

ТЕПЕРЬ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО!

Показания:

- В комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы:
  - взрослым: при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, аритмии, дилатационной кардиомиопатии;
  - детям с 1 года: при аритмии, астеническом синдроме, дилатационной кардиомиопатии.
- Для профилактики недостаточности коэнзима Q_{10}.
- При повышенных физических нагрузках.

Первый и единственный препарат коэнзима Q_{10}, разрешенный к применению у детей с 1 года.

RECORDATI GROUP

www.qudesan.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ЛСР-003092/10 от 12.04.2010 г.
Изображение используется в иллюстративных целях.
Представленные в изображении лица являются моделями. Реклама.

ние в комплексной терапии таких больных KoQ10 (Кудесана) в дозе 60 мг/сут приводит к увеличению диаметра плечевой артерии и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также к снижению линейной скорости кровотока в плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Авторы заключают, что применение KoQ10 (Кудесана) в комплексной терапии при ИБС и стабильной стенокардии напряжения II–III ФК способствует улучшению NO-синтезирующей функции эндотелия сосудов.

В различных зарубежных и отечественных исследованиях отмечены положительные результаты применения KoQ10 в комплексной терапии больных артериальной гипертонией, с сердечной недостаточностью [1]. Помимо эффективности, важной характеристикой препаратов, используемых в профилактических и терапевтических целях, является их безопасность. И здесь хотелось бы отметить, что препараты KoQ10 (Кудесан) практически лишены побочных эффектов; нежелательные проявления, возникающие в 0,75% случаев, не влияют на продолжение лечения и проходят самостоятельно [3].

Широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения KoQ10 пациентам, принимающим статины для лечения миопатии, вызванной этим классом препаратов. Поскольку статины снижают уровень KoQ10 в мышечной ткани, что приводит к митохондриальной дисфункции и повышению риска развития миопатии, предполагают, что дополнительное назначение KoQ10 может снизить симптомы миалгии и сохранить возможность продолжения терапии статинами [1].

Главными ферментами, ответственными за метаболизм лекарственных препаратов, являются цитохромы P450 (CYP450). С изоформами цитохрома P450 связан метаболизм многих лекарственных препаратов: антигистаминных, ингибиторов протеаз, бензодиазепинов, блокаторов кальциевых каналов и др. Ингибирование функции данного класса ферментов приводит к накоплению в организме человека веществ, метаболизирующихся этим путем, что способствует развитию токсических эффектов [7].

Цитохромы P450 катализируют разнообразные реакции, связанные с образованием или разрывом различных химических связей в молекуле в процессе метаболического превращения.

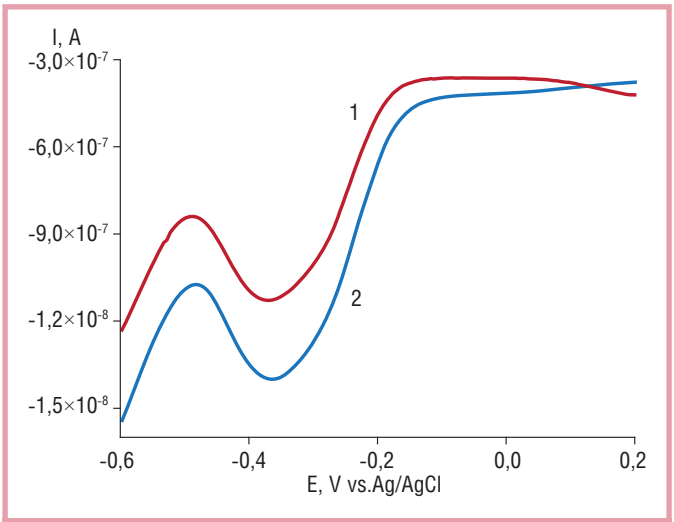

Рис. 1. Квадратно-волновые вольтамперограммы электродов:
1 – DDAB/Au/P450 3A4; 2 – DDAB/Au/P450 3A4 + KoQ10 (5 мкл; 50 мкМ, 0,0225 мг/мл витамина Е и 175 мкМ, 0,15 мг/мл кофермента Q10)

Однако, выполняя важную для организма функцию, цитохром P450 может самоинактивироваться в ходе реакции как под действием реакционно-способных метаболитов, так и в результате окислительного действия активных форм кислорода (АФК), которые образуются в результате разобщения основного каталитического цикла цитохрома P450 [8]. Поэтому важно, чтобы применяемые в лекарственной терапии препараты, кроме основного фармакологического действия, обладали еще и антиоксидантными свойствами (например, этоксидол – антигипоксант и антиоксидант).

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является индивидуализация фармакотерапии, или, иными словами, – внедрение персонифицированной медицины, в том числе на основе изучения индивидуальных особенностей биотрансформации лекарственных средств.

Таким образом, с учетом высокой частоты применения комбинированной фармакотерапии особенно важно обращать внимание на возможные взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом, а также на основные изменения функции цитохрома P450.

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована возможность витаминов регулировать биотрансформацию и фармакологическое действие лекарственных веществ путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома P450 [9, 10].

Цитохром P450 3A4 – наиболее функционально значимый среди цитохромов P450, так как метаболизирует 637 субстратов и участвует в метаболизме 50% применяемых лекарственных препаратов [7].

Исследование каталитической активности цитохромов P450 возможно с применением электрохимических систем [11, 12]. Ранее электрохимическими методами подтверждено влияние витаминов группы В – тиамина (B_1), рибофлавина (B_2), пиридоксина (B_6) – на монооксигеназную активность цитохромов P450 [9, 11]. Фармакодинамические и фармакокинетические данные показали, что нагрузочные дозы витаминов группы В позволяют при одновременном назначении снизить суточную дозу диклофенака, не уменьшая его анальгетический эффект.

Для электрохимических исследований были использованы планарные электроды, полученные методом трафаретной печати. Для исследования электроаналитических характеристик используют вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой и дифференциальной импульсной вольтамперометрии). Субстраты соответствующих форм цитохромов P450 вызывают существенное повышение каталитического тока при потенциале восстановления цитохрома P450, а ингибиторы не изменяют или снижают максимальные амплитуды токов восстановления гемопротеина. В данной работе электрохимические методы анализа применяли для исследования влияния препарата Кудесан (коэнзим Q10 + витамин Е) на каталитическую активность цитохрома P450 3A4.

Электрохимические измерения проводили с помощью потенциостата PGSTAT12 Autolab (Eco Chemie, Нидерланды), снабженного программным обеспечением GPES. В работе использовали 3-контактные электроды, полученные методом трафаретной печати (ООО НПП «Автоком», Россия,

http://www.elcom-moscow.ru), с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами (графитовая паста для печати фирмы Achison) и хлорсеребряным (AgCl) электродом сравнения. Диаметр рабочего электрода 2 мм. Все потенциалы приведены относительно AgCl-электрода сравнения. Параметры, используемые при исследовании квадратно-волновой вольтамперометрии, – КВВА (восстановление, аэробные условия): начальный потенциал – 100 мВ, конечный потенциал – 600 мВ, шаг потенциала – 5 мВ, амплитуда – 20 мВ, частота – от 10 до 100 Гц. Влияние антиоксидантов на восстановительный ток цитохрома P450 3A4 проводили методом КВВА по регистрации максимальной высоты катодного пика с коррекцией по базовой линии.

Рекомбинантный P450 3A4 (165 мкМ) был любезно предоставлен профессором С.А. Усановым (Институт биоорганической химии, Минск, Республика Беларусь).

В работе использовали Кудесан (коэнзим Q10 – 30 мг/мл + витамин Е – 4,5 мг/мл) Русфик, ГК Recordati (Италия, www.qudesan.ru) в водорастворимой форме. Исследовали ее влияние на каталитическую активность цитохрома P450 3A4.

Эффективность катализа оценивали по электрохимической активности иммобилизованного на электроде фермента. Для этого регистрировали катодный ток восстановления цитохрома P450 3A4 в соответствии со схемой: $Fe^{+3} + 1e \rightarrow Fe^{+2}$. Мы показали, что Кудесан влияет на электрохимическую активность цитохрома P450 3A4 и стимулирует катодный ток, соответствуя восстановлению гема (рис. 1).

Увеличение катодного тока составляет 139±11% в присутствии 2 мкл Кудесана, что соответствует 20 мкМ (0,009 мг/мл) витамина Е и 70 мкМ (0,06 мг/мл) коэнзима Q10). Стимулирование восстановительного тока цитохрома P450 может быть связано с синергическим действием этих 2 витаминов с антиоксидантными свойствами. Аналогичные объемы электродного буферного раствора не оказывали влияния на катодный ток восстановления цитохрома P450 3A4, иммобилизованного на электроде (рис. 2).

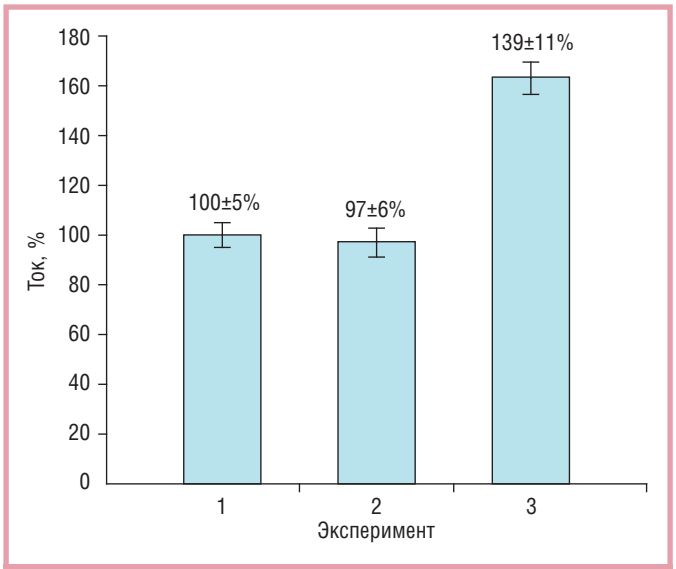

Рис. 2. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: DDAB/Au/P450 3A4 (1); DDAB/Au/P450 3A4 +2 мкл 0,1 М калийфосфатного буфера, содержащего 0,05 М NaCl, pH 7,4 (2), DDAB/Au/P450 3A4 + KoQ10 (2 мкл); 20 мкМ (0,009 мг/мл) витамина Е и 70 мкМ (0,06 мг/мл) кофермента Q10 (3). Значения амплитуд токов КВВА были скорректированы по базовой линии

Было исследовано влияние веществ – ловушек активных форм кислорода на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4. Одно из таких веществ – трет-бутанол; он проявляет свойства ловушки АФК в концентрации 0,05 М [13]. Трет-бутанол стимулировал катодный восстановительный ток (120–140%), что может свидетельствовать в пользу механизма с участием АФК в электрокатализе цитохрома P450. В присутствии трет-бутанола стимулирующий эффект Кудесана на катодный восстановительный ток цитохрома P450 3A4 не проявлялся и соответствовал 90–110%. Необходимо отметить, что коэнзим Q10 является электроактивным соединением. При исследовании концентрационной зависимости Кудесана при электровосстановлении цитохрома P450 3A4 в диапазоне концентраций 35–140 мкМ по коэнзиму Q10 при потенциале -0,29–(-0,31) В регистрируется рост катодного восстановительного тока, соответствующий цитохрому P450. При увеличении концентрации Кудесана наблюдаются адсорбция коэнзима Q10 на электрод и появление 2-го пика при потенциале -0,38–(-0,45) В, который соответствует именно восстановлению коэнзима Q10.

Было исследовано влияние Кудесана на скорость электрокаталитического N-деметилирования эритомицина как субстрата цитохрома P450 3A4 в присутствии 100 мкМ Кудесана (SPE/DDAB/Au/P450 3A4 электроды, -500 mV; 40 мин). Каталитическая константа ферментативной реакции $k_{cat}=17\pm2\ s^{-1}$, что в 3 раза выше, чем при электрокатализе без Кудесана. На основании этих данных можно сделать вывод о положительном влиянии Кудесана на метаболизм типичного субстрата этой формы цитохрома P450.

В присутствии ингибитора цитохрома P450 3A4 итраконазола не регистрируется рост каталитического тока, как нами исследовано ранее [9]. Стимулирующий эффект Кудесана в присутствии итраконазола не проявляется. Возможно, причиной этого является блокирование генерации активных форм кислорода азольным ингибитором итраконазолом. Его ингибирующий эффект связан с образованием комплекса с железом гема, препятствующим активации кислорода.

Таким образом, лекарственный препарат Кудесан оказывает стимулирующее влияние на электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4. Механизм действия Кудесана, по-видимому, связан с антиоксидантными свойствами компонентов препарата – коэнзима Q10 и витамина Е.

Литература

1. Marcoff L., Thompson P. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007; 49: 2231–7.

2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. – 2004; 2: 72–81.

3. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // РМЖ. – 2008; 16 (5): 338–40.

4. Лакомкин В.Л., Коркина О.В. и др. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца // Кардиология. – 2002; 12: 51–5.

5. Aejmelaeus R., Metsa-Ketela T. et al. Ubiquinol-10 and total peroxil radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q–10 supplementation // Mol. Aspects Med. – 1997; 18: 113–20.

6. Watts G., Castelluccio C., Rice-Evans C. et al. Plasma coenzyme Q10 (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin // J. Clin. Pathol. – 1993; 46: 1055–7.

7. Lewis, D. Guide to Cytochrome P450. Structure and function. London and New York, 2001.

8. Im, S., Waskell L. The interaction of microsomal cytochrome P450 2B4 with its redox partners, cytochrome P450 reductase and cytochrome b5 // Arch. Biochem. Biophys. –2011; 507: 144–53.

9. Шумянцева В.В., Ших Е.В., Махова А.А. и др. Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: фармакокинетические исследования и электроанализ каталитических свойств // Биомед. химия. – 2011; 57 (3): 343–54.

10. Makhova A., Shumyantseva V., Shich E. et al. Electroanalysis of Cytochrome P450 3A4 Catalytic Properties with Nanostructured Electrodes: The Influence of Vitamin B Group on Diclofenac Metabolism // Bio. Nano Sci. – 2011; 1: 46–52.

11. Fantuzzi A., Mak L., Capria E. et al. A new standardized electrochemical array for drug metabolic profiling with human cytochromes P450 // Anal. Chem. – 2011; 83: 3831–9.

12. Shumyantseva V., Bulko, T., Suprun E. et al. Electrochemical investigations of cytochrome P450 // Biochem. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics. – 2011; 1814: 94–101.

13. Jeong J., Kim C., Yoon J. The effect of electrode material on the generation of oxidants and microbial inactivation in the electrochemical disinfection processes // Water research. – 2009; 43: 895–901.

EFFECT OF QUDESAN ON CYTOCHROME P450 3A4: ELECTROCHEMICAL STUDY

*Professor **V. Shumyantseva**[2], Doctor of Biological Sciences; Professor **E. Shikh**[1], MD; **A. Makhova**[1], Candidate of Medical Sciences; **T. Bulko**[2], **E. Suprun**[2], Candidate of Biological Sciences*

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

[2]V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry

Electrochemical analysis has shown that due to its antioxidant effect, Qudesan is able to affect drug metabolism during combination therapy by inducing the activity of cytochrome P450 3A4. It may have widespread use in patients with cardiovascular diseases.

Key words: free radicals, Qudesan, cytochrome P450 3A4, interaction, enzyme electrodes, antioxidants.

МНОГОГРАННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНА: СЛЕДУЕТ ЛИ ОПИРАТЬСЯ ТОЛЬКО НА ЕГО ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ СВОЙСТВА?

А. Овсянников, кандидат медицинских наук,
А. Сорокин
Курский государственный медицинский университет
E-mail: al.ovsyannikov@mail.ru

Представлены как липидснижающие эффекты розувастатина, так и плейотропные (нелипидные); освещены экспериментально-клинические предпосылки к применению розувастатина как в моно-, так и в комбинированной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой и ассоциированной с ней патологией.

Ключевые слова: статины, розувастатин, клиническая эффективность, безопасность.

Ингибиторы 3-гидрокси-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы, или статины – мощные ингибиторы биосинтеза холестерина (ХС). Им отведена роль главных липидснижающих средств, участвующих в первичной и вторичной профилактике ИБС [15, 27]. Однако становится все более очевидным, что положительные эффекты, наблюдающиеся при их приеме, обусловлены не только их липидснижающими свойствами [21, 34]. В ряде исследований продемонстрированы дополнительные эффекты статинов в лечении сердечно-сосудистой патологии, не связанные со снижением уровня липидов крови. Эти эффекты получили название плейотропных. С их открытием связан огромный пласт новой области познания в липидологии.

Пока, несмотря на множество проводимых *in vitro* и *in vivo* экспериментов, а также крупных рандомизированных многоцентровых исследований, окончательные механизмы и активационные пути, ответственные за нелипидные свойства статинов, остаются неясными. Считается, что ингибирование фермента ГМГ-КоА-редуктазы, оказывающее прямое липидснижающее действие, способствует также изменению концентрации промежуточных компонентов – изопреноидов, образующихся при синтезе мевалоновой кислоты, – фарнезилпирофосфата и геранил-геранилпирофосфата [10]. Эти промежуточные метаболиты служат важными регуляторами посттрансляционной модификации белков, включая ядерные мембраны, и сывороточных ферментов – Rho киназы (Ras, Rho, Rac и Rap) [32], преимущественно в гепатоцитах. Липофильные аторва- и симвастатин путем пассивной диффузии проникают в равной степени как в печеночные, так и во внепеченочные клетки. Гидрофильные права- и розувастатин в меньшей степени метаболизируются во внепеченочных клетках. Эти различия в проницаемости тканей и метаболизме могут обусловливать некоторые различия плейотропных свойств статинов [9]. При этом розувастатин