ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЛИКОПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

П.Я. Довгалевский[1], В.А. Клочков[1]*, Н.Е. Чалык[1], О.М. Ансимова[1], I. Petyaev[2]

[1] Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

[2] Cambridge Theranostics Ltd., Кембриджский университет. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CB3 OGT, Великобритания

Эффективность различных лекарственных форм ликопина у пациентов с дислипидемиями

П.Я. Довгалевский[1], В.А. Клочков[1]*, Н.Е. Чалык[1], О.М. Ансимова[1], I. Petyaev[2]

[1] Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

[2] Cambridge Theranostics Ltd., Кембриджский университет. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CB3 OGT, Великобритания

Цель. Отработка оптимальной схемы приема ликопина и сравнение клинической эффективности двух его лекарственных форм произведенных на основе 1) растительных жиров и 2) молочного протеина (лактоликопина), у пациентов с дислипидемиями.

Материал и методы. На первом этапе для выбора схемы фармакотерапии сравнивали эффективность трех схем приема ликопина (лактоликопина) у пациентов трех групп (n=27, 25 и 28, соответственно) с ишемической болезнью сердца, дислипидемией и повышенным уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ).

На втором этапе из 59 больных с дислипидемиями были сформированы две группы, получавшие терапию ликопином в равной дозе в одинаковое время. Больные первой группы (n=28) получали масляный раствор ликопина в капсулах, больные второй группы (n=31) – взвесь порошка лактоликопина, разведенного в 100 мл кипяченой воды. Исследовали уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (Хс ЛВП) и низкой плотности (Хс ЛНП), триглицеридов (ТГ) и показателя ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Длительность каждого из этапов исследования была 8 нед.

Результаты. Лечение лактоликопином в суточной дозе 10 мг однократно на ночь нормализует показатели липидного обмена и уровня малонового диальдегида так же эффективно, как и трехкратный прием в течение дня 10 мг (или 30 мг/сут), за счет хронофармакологического механизма. Одинаковая эффективность была характерна для вечернего приема лактоликопина в дозах 10 и 30 мг за счет «насыщения» тканей антиоксидантом. Применение лактоликопина привело к значимому снижению уровней ОХС (с 247,1±27 до 186,5±12 мг/дл; p<0,001), Хс ЛНП (с 150,9±17 до 119,3±8 мг/дл; p<0,001), ТГ (с 165,8±12 до 128±10 мг/дл; p<0,001) и МДА (с 2,67±0,2 до 1,3±0,07 нМ/мл; p<0,001) в отличие от приема ликопина на масляной основе.

Заключение. Эффективность влияния лактоликопина на липидный обмен и процессы ПОЛ выше, чем препарата на масляной основе, оптимальный режим его приема 10 мг вечером.

Ключевые слова: антиоксиданты, биодоступность, лекарственные формы, дислипидемия.

РФК 2010;6(4):481–484

Efficacy of various drug forms of lycopene in patients with dyslipidemia

P.Ya. Dovgalevsky[1], V.A. Klochkov[1]*, N.E. Chalyk[1], O.M. Ansimova[1], I. Petyaev[2]

[1] Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

[2] Cambridge Theranostics Ltd., University of Cambridge. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CBO OGT, UK

Aim. To find the optimal scheme of lycopene application and to compare clinical efficacy of two lycopene presentations produced on the basis of 1) vegetable oil and 2) milk protein (lactolycopene) in patients with dyslipidemia.

Material and methods. At the first step of the study to choice an optimal scheme of pharmacotherapy efficacy of three schemes of lycopene (lactolycopene) application was compared in three groups of patients (n= 27, 25 and 28 respectively) with ischemic heart disease, dyslipidemia and high level of lipid peroxygenation (LPO). At the second step two groups of patients (n=28 and 31) with dyslipidemia received lycopene in the same dose at the same time but in different presentations. Patients of the first group received oil solution of lycopene in capsules, patients of the second group – a powder of lactolycopene dissolved in 100 ml of boiled water. Levels of total cholesterol (TC), high density (HDC) and low density cholesterol (LDC), triglycerides (TG) and LPO activity marker, malondialdehyde (MDA), were studied. The duration of each study step was 8 weeks.

Results. Lactolycopene 10 mg QD for the night was as effective as 10 mg TID (30 mg per day) in normalization of the lipid metabolism parameters and malondialdehyde level due to chronopharmacological mechanism. Similar efficacy of the evening lactolycopene reception 10 mg QD and 30 mg QD was due to the saturation of tissues with an antioxidant. Lactolycopene application led to significant reduction in levels of TC (from 247.1±27 to 186.5±12 mg/dl; p<0.001), LDC (from 150.9±17 to 119.3±8 mg/dl; p<0.001), TG (from 165.8±12 to 128±10 mg/dl; p<0.001) and MDA (from 2.67±0.2 to 1.3±0.07 nM/ml; p<0.001) unlike reception of oil solution of lycopene.

Conclusion: Lactolycopene has higher effect on lipid metabolism and LPO in comparison with this in lycopene in oil solution presentation. An optimal scheme of lactolycopene reception is 10 mg for the night.

Key words: antioxidants, bioavailability, drug presentation, dyslipidemia.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):481–484

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v-klochkov1@yandex.ru

Введение

Инициирующая роль окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в атерогенезе считается основной на протяжении последних десятилетий [1]. Окисление изменяет иммунологические свойства ЛНП, они становятся аттрактантами для моноцитов, которые, активно поглощая их, мигрируют под эндотелий сосудов, где развивается очаг асептического воспаления с участием многих медиаторов: интерлейкинов, фактора некроза опухоли, интерферона-гамма, белка теплового шока и др.

В отличие от нейтрофилов, также принимающих участие в этом воспалении, моноциты-макрофаги за счет более мощной собственной антиоксидантной системы еще долго не погибают в этом «котле» [2], существуя в виде так называемых пенистых клеток, продолжаю-

Сведения об авторах:

Довгалевский Павел Яковлевич, *д.м.н., профессор, директор Саратовского НИИ кардиологии*

Клочков Виктор Александрович, *д.м.н., профессор, заведующий лабораторией того же института*

Чалык Наталия Евгеньевна, *к.б.н., ученый секретарь того же института*

Ансимова Ольга Михайловна, *заведующая лабораторией биохимии того же института*

Petyaev Ivan, *медицинский директор Cambridge Theranostics Ltd, Кембриджский университет*

щих поглощать ЛНП, что приводит к росту бляшки. В клетках эндотелия существуют естественные антиоксиданты (глютатион, убихинон и α-токоферол), потенциал которых с возрастом заметно падает.

Данные последних лет начинают раскрывать причины недостаточной эффективности антиоксидантов природного происхождения (витамина Е, β-каротина) в виде медицинских препаратов, не оправдавших больших надежд в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, что показали проспективные клинические исследования 90-х годов [3]. Разочарование тех лет в какой-то степени отразилось в названии статьи G.Brown с соавт. — «Антиоксидантные витамины и липидная терапия: конец долгого романа?» [4].

Однако in vitro эти соединения проявляют выраженную способность блокировать атерогенное окисление липидов [5, 6]. К тому же, в экспериментах на животных показано, что прием антиоксидантов тормозит начальные стадии атеросклероза [7]. Убедительны данные многочисленных работ о положительном влиянии так называемой средиземноморской диеты, богатой пищевыми антиоксидантами, на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, показали четкую корреляцию между концентрацией ликопина в плазме (являющегося веществом, постоянно присутствующим в крови различных этнических групп) и степенью развития атеросклероза сосудов [9, 10].

Различные механизмы предлагаются для объяснения неудачи применения антиоксидантных препаратов в борьбе с атеросклерозом. Очевидно, большую роль играет лекарственная форма препарата, от которой напрямую зависит степень усвоения антиоксиданта и, следовательно, конечный результат его применения. Тем более, что простое повышение применяемой дозы, например, α-токоферола, не достигает ожидаемого усиления клинического эффекта, а наоборот, может привести к нежелательным последствиям, вплоть до увеличения общей смертности при длительном приеме [11].

Биодоступность антиоксидантов является далеко не решенной проблемой [12]. Показано, что усвояемость, в частности каротиноидов, сильно зависит не только от степени механического измельчения пищевой матрицы, количества и качества жиров в пище, но и от термической обработки продуктов, меняющей соотношение активных и малоактивных изомеров [13], а также химического взаимодействия антиоксидантов с другими ингредиентами пищи [14].

В ряду наиболее перспективных фитоантиоксидантов выделяется ациклический каротиноид ликопин — красный пигмент томатов, розовых грейпфрутов, арбузов, перцев, папайи и др., открытый еще в 1911 году нобелевским лауреатом, «отцом» химии природных соединений Паулем Каррером. Изобилие этого соединения в средиземноморской диете, как считается, вносит существенный вклад в ее антиатерогенное действие. По способности связывать активные формы кислорода ликопин в 3 раза превосходит β-каротин и почти в 7 раз — α-токоферол [15].

Однако проблема поступления достаточной дозы ликопина с пищей не решается однозначно: в частности, для того, чтобы получить необходимые 7-10 миллиграммов ликопина, нужно употребить 3 кг томатов или томатного сока в день.

Наличие в томатах значительного количества щавелевой кислоты чревато провокацией воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и образования оксалатных конкрементов в моче, а пуринов в мякоти — риском обострения подагры, между тем как очищенный ликопин практически лишен описанных побочных эффектов и не обладает токсичностью даже в очень больших дозах [16, 17]. В настоящее время на рынке существуют несколько разновидностей препаратов на основе ликопина, отличающихся технологией изготовления и композитным составом.

Цель нашего исследования — отработка оптимальной схемы приема ликопина и сравнение клинической эффективности двух его лекарственных форм: 1) произведенного на наиболее частой липидной основе (растительные жиры) и 2) ликопина, конденсированного на молочном протеине, так называемого лактоликопина, у пациентов с дислипидемиями [18].

Материал и методы

На первом этапе для выбора схемы фармакотерапии нами предварительно проводилось собственное исследование эффективности трех различных схем приема ликопина (лактоликопина): 1) в дозировке 10 мг х 3 раза в день (схема А); 2) однократно на ночь в дозе 10 мг (схема В — в расчете на физиологический ночной максимум синтеза холестерина [19] и 3) в дозировке 30 мг однократно на ночь (схема С). С этой целью были сформированы 3 группы — «А», «В» и «С» — больных с документально подтвержденной ишемической болезнью сердца (численностью 27, 25 и 28 человек, соответственно), имевших нарушения липидного обмена и повышенный уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Во втором этапе исследования приняли участие 59 пациентов с дислипидемиями. Большинство больных страдали хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием клинической картины стенокардии, преимущественно II-III функциональных классов; у 57% имелась артериальная гипертония I и II стадий. На-

личие ИБС подтверждалось перенесенным инфарктом миокарда или данными коронарографии. У 8 больных имелся сахарный диабет в фазе компенсации метаболических процессов. Критериями исключения были нестабильная стенокардия, декомпенсация сахарного диабета, обострение заболеваний опорно-двигательного аппарата, семейная гиперлипидемия.

Были сформированы две группы пациентов с дислипидемиями, сходные по возрасту, полу и средним показателям липидного спектра. Первая (n=28; 20 мужчин и 8 женщин) и вторая (n=31; 19 мужчин и 12 женщин) группы больных получали в пересчете на чистый ликопин одинаковую суточную дозу антиоксиданта – 10 мг. Группа 1 получала масляный раствор ликопина в капсулах, группа 2 – взвесь порошка лактоликопина (Inneov, Nestle & L'Oreal), разведенного в 100 мл кипяченой воды. Суточная доза в обеих группах давалась пациентам в один прием вечером. Выбор дозы был обусловлен следующими моментами. Несмотря на то, что ликопин, как уже упоминалось, обладает очень хорошей переносимостью, большие дозы его увеличивают цену лечения без пропорционального роста биодоступности [20]. В различных исследованиях рекомендуемая суточная доза ликопина колеблется в довольно широких пределах – от 3 до 75 мг [21, 22].

Изучались следующие показатели: уровень общего холестерина (Хс), холестерина липопротеинов низкой (Хс ЛНП) и высокой (Хс ЛВП) плотности, триглицеридов (ТГ), а также уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Для определения патологического уровня МДА использовалось референсное значение этого показателя, полученное нами при исследовании сыворотки 57 практически здоровых лиц (доноров) – 1,6±0,18 нМ/мл .

Группы были сравнимы по возрасту, полу, показателям липидного обмена и активности ПОЛ. Курс лечения составил 8 недель с контролем всех указанных показателей каждые 2 недели. Из терапии исключались препараты, влияющие на липидный обмен (статины, производные никотиновой кислоты и т.п.), и назначалась диета, бедная каротиноидами.

Перед началом курса лечения протокол исследования прошел экспертизу в локальном этическом комитете. Пациенты подписывали информированное согласие на участие, форма которого была согласована с этическим комитетом.

Данные обрабатывались с помощью прикладного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (SD), для определения достоверности различия результатов сравниваемых групп использовался t-критерий Стьюдента при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень общего холестерина (Хс) в группе А составил 220,3±14 мг/дл, Хс ЛНП – 150,5±9 мг/дл и МДА – 2,24±0,2 нМ/мл. В группе В эти показатели имели значения: Хс – 218,4±16 мг/дл, Хс ЛНП – 158,9±10 мг/дл и МДА – 2,11±0,2 нМ/мл. В группе С: Хс – 221,2±15 мг/дл, Хс ЛНП – 156,0±9 мг/дл и МДА – 2,15±0,15 (различия между группами были статистически недостоверны: $p>0,05$).

После окончания двухмесячного курса лечения лактоликопином исследуемые показатели в группе А приобрели следующие значения: уровень общего холестерина в сыворотке крови составил 189,3±11 мг/дл, Хс ЛНП – 128,5±9 мг/дл и МДА – 1,4±0,1 нМ/мл. В группе В эти же показатели составили: Хс – 181,3±10 мг/дл, Хс ЛНП – 125,1±11 мг/дл и МДА – 1,5±0,2 нМ/мл, а в группе С: Хс – 188,7±25 мг/дл, Хс ЛНП – 119,8±12 мг/дл и МДА – 1,3±0,09 нМ/мл. Различия значений показателей всех сравниваемых групп были статистически недостоверны ($p>0,05$).

Исходя из полученных данных, на наш взгляд, можно было сделать вывод, что применение лактоликопина в дозе 10 мг однократно на ночь приводит практически к тем же результатам, что и трехкратный прием такой же дозы в течение дня, и практически так же эффективно, как втрое большая доза этого антиоксиданта вечернего приема, что, по-видимому, связано с одной стороны, с особенностями метаболизма ликопина в организме («насыщение» тканей антиоксидантом), а с другой стороны, с эффективностью хронемедицинского подхода к фармакотерапии.

После отработки рабочей дозы мы перешли непосредственно к сравнительному исследованию эффективности двух лекарственных форм ликопина, для чего были сформированы две группы пациентов с нарушением липидного обмена и перекисного окисления липидов.

Величины показателей, полученные в результате лечения, представлены в таблице.

Прием при курсовом лечении лактоликопина в суточной дозе 10 мг однократно на ночь нормализовал показатели липидного обмена и уровня малонового диальдегида так же эффективно, как и трехкратный прием в течение дня той же дозы, по всей вероятности, за счет хронофармакологического эффекта. Выявлена практически одинаковая эффективность при вечернем приеме лактоликопина в дозах 10 и 30 мг, что может быть объяснено своеобразным «насыщением» тканей антиоксидантом. Эффективность влияния лактоликопина на липидный обмен и процессы ПОЛ выше, чем препарата на масляной основе, возможно, за счет меньшей химической модификации первого в процессе усвоения.

Результаты этого исследования, на наш взгляд,

Таблица. Динамика изучаемых показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов в сравниваемых группах

Показатель	1 группа		2 группа	
	Исходно	Через 8 недель	Исходно	Через 8 недель
Общий холестерин, мг/дл	241,5 ± 24	205,5 ± 18	247,1 ± 27	186, 5 ± 12*
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	152,8 ± 18	132,3 ± 11	150,9 ± 17	119,3 ± 8*
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	39,5 ± 3	42,5 ± 3	40,6 ± 5	44,0 ± 4
Триглицериды, мг/дл	163,8 ± 2	139,6 ± 16	165,8 ± 12	128 ± 10*
Малоновый диальдегид, нМ/мл	2,81 ± 0,2	1,61 ± 0,08	2,67 ± 0,2	1,3 ± 0,07*

*– статистически достоверные различия (p< 0,001) между аналогичными показателями 1 и 2 групп

еще раз свидетельствуют о важности разработок новых эффективных лекарственных форм на основе природных антиоксидантов, отличающихся оптимальной биодоступностью. Разумеется, все вопросы, связанные с максимальной эффективностью ликопина в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не будут решены в ближайшее время. Однако убедительные данные последних лет свидетельствуют об отчетливом позитивном влиянии его на факторы риска в сочетании с почти полным отсутствием побочных эффектов, что создает солидную основу, прежде всего для первичной профилактики указанных патологических нарушений.

Заключение

Идеального липиднормализующего фармпрепарата на сегодняшний день не существует. Тенденция последних лет проявляется в попытках сочетания липотропных средств различного механизма действия с целью суммировать положительные свойства каждого агента без усиления негативных проявлений. И в этом плане безопасные антиоксиданты, например ликопин, могли бы стать достойными кандидатами на участие в комплексной терапии атеросклероза.

Литература

1. Verhoye E., Langlois M.R.; Asklepios Investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? Clin Chem Lab Med 2009; 47(2): 128-137.
2. Gieseg S.P., Leake D.S., Flavall E.M. et al. Macrophage antioxidant protection within atherosclerotic plaques. Front Biosci 2009; 14: 1230-46.
3. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet 2003;361(9374):2017-23.
4. Brown B.G., Cheung M.C., Lee A.C. et al. Antioxidant vitamins and lipid therapy: end of a long romance? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(10):1535-46.
5. Hung C.F., Huang T.F., Chen B.H. et al. Lycopene inhibits TNF-alpha-induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion. Eur J Pharmacol 2008; 586(1-3): 275-82.
6. Napolitano M., De Pascale C., Wheeler-Jones C. et al. Effects of lycopene on the induction of foam cell formation by modified LDL. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293(6):E1820-7.
7. Hu M.Y., Li Y.L., Jiang C.H. et al. Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits. Nutrition 2008; 24(10): 1030-38.
8. Sofi F., Abbate R., Gensini G.F., Casini A. Evidences on the relationship between Mediterranean diet and health status. Recenti Prog Med 2009; 100(3): 127-31
9. Murr C., Winklhofer-Roob B.M., Schroecksnadel K. et al. Inverse association between serum concentrations of neopterin and antioxidants in patients with and without angiographic coronary artery disease. Atherosclerosis 2009;202(2):543-9.
10. Rowley K., Walker K.Z., Cohen J. et al. Inflammation and vascular endothelial activation in an Aboriginal population: relationships to coronary disease risk factors and nutritional markers. Med J Aust 2003;178(10):495-500.
11. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005;142(1):37-46.
12. van Het Hof K.H., West C.E., Weststrate J.A., Hautvast J.G. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. J Nutr 2000;130(3):503-6.
13. Unlu N.Z., Bohn T., Francis D.M. et al. Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. Br J Nutr 2007;98(1): 140-6.
14. B hm V., Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. Eur J Nutr 1999;38(3):118-25.
15. Nguyen M.L., Schwartz S.J. Lycopene: chemical and biological properties. Food Tech 1999; 53(2): 38–45.
16. Mellert W., Deckardt K., Gembardt C. et al. Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. Food Chem Toxicol 2002;40(11):1581-8.
17. Shao A., Hathcock J.N. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. Regul Toxicol Pharmacol 2006;45(3):289-98.
18. Richelle M., Bortlik K., Liardet S. et al. A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. J Nutr 2002;132(3):404-8.
19. Edwards A.J., Vinyard B.T., Wiley E.R. et al. Consumption of watermelon juice increases plasma concentrations of lycopene and beta-carotene in humans. J Nutr 2003;133(4):1043-50.
20. Aust O., Stahl W., Sies H. et al. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. Int J Vitam Nutr Res 2005;75(1):54-60.
21. Bunker C.H., McDonald A.C., Evans R.W. et al. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk. Nutr Cancer 2007;57(2):130-7.
22. Parker T.S., McNamara D.J., Brown C. et al. Mevalonic acid in human plasma: relationship of concentration and circadian rhythm to cholesterol synthesis rates in man. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79(9): 3037-41.

Поступила 09.11.2009
Принята в печать 11.05.2010