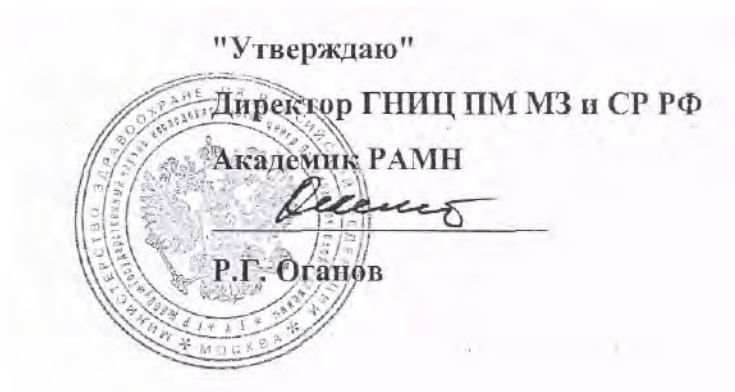


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



ОТЧЕТ

по клиническому исследованию эффективности
биологически активной добавки к пище "Селен-Актив"
в комплексном лечении больных с артериальной гипертонией,
ишемической болезнью сердца и дислипидемией.

Москва 2005 г.

Ответственный исполнитель:

руководитель отдела профилактики
внутренних заболеваний ГНИЦ ПМ,
профессор, д.м.н. А.Н. Бритов

Исполнители:

ведущий научный сотрудник отдела
профилактики внутренних заболеваний
ГНИЦ ПМ

к.м.н. М. М. Быстрова

ведущий научный сотрудник отдела
профилактики
внутренних заболеваний ГНИЦ ПМ

к.м.н. Н.А. Елисеева

старший научный сотрудник отдела
профилактики внутренних заболеваний
ГНИЦ ПМ

к.м.н. О.В. Молчанова

старший научный сотрудник отдела
профилактики
внутренних заболеваний ГНИЦ ПМ

к.м.н. Т.В. Апарина

научный сотрудник отдела
профилактики
внутренних заболеваний ГНИЦ ПМ

А.И. Карпова

Заведующий клинко-диагностической
лабораторией ГНИЦ ПМ

д.м.н. М.А. Голубев

Руководитель отдела биостатистики
ГНИЦ ПМ

к.ф-м.н А.Д. Деев

Внешние исполнители:

Руководитель отдела клинко-
инструментальных методов исследований
ГУ НИИ питания РАМН

профессор, д.б. н. А.В. Васильев

Рук. лаб. пищевой токсикологии
ГУ НИИ питания РАМН

д.м.н С.А. Хотимченко

Заведующий кафедрой поликлинической
терапии РГМУ

профессор, д.м.н. Б.Я. Барт

доцент кафедры поликлинической
терапии РГМУ
доцент кафедры поликлинической
терапии РГМУ

к.м.н. М.П. Михайлусова

к.м.н. Н.К. Рунихина

СПИСОК СОКРАЩЕНИИ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинтрансфераза

АСТ – аспартаттран сфер аза

БАД – биологически активная добавка к пище

ВЭМ – проба - велоэргометрическая проба

ДАД – диастолическое АД

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОХС – общий холестерин крови

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САД – систолическое АД

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

Э КГ – электрокардиография

Актуальность темы.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что оксидативный (окислительный) стресс играет важную роль в развитии атеросклероза. Окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) резко увеличивает их атерогенность, способствуя развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения артерий. Патологические изменения при атеросклерозе проявляются увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вследствие нарушения процессов свободно-радикального окисления [1]. Степень и характер тканевых повреждений при ПОЛ зависит от 3 основных факторов: продукции свободных радикалов, наличия липидных субстратов и активности антиоксидантов.

Свободно-радикальные процессы в норме характеризуются балансом между образованием продуктов ПОЛ, обладающих мощным повреждающим действием, и защитной системой антиоксидантов, которая ограничивает накопление этих высокотоксичных продуктов. Таким образом, в физиологических условиях функционирование защитных механизмов сводит к минимуму возможность бесконтрольного протекания свободно-радикальных процессов в организме. Однако, при патологических состояниях (гипоксия, гипероксия, длительное воздействие прооксидантов) активация ПОЛ ведет к повреждению клеточных структур [1]. Техногенные загрязнители атмосферы (окислы азота, озон и др.) являются мощными индукторами свободно-радикальных процессов в организме. Ухудшением экологической обстановки отчасти объясняется рост заболеваний, связанных с атеросклерозом, в современных условиях.

В эпидемиологических исследованиях было подтверждено, что у лиц с низким содержанием естественных антиоксидантов в организме наблюдается достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в то же время высокое потребление пищевых антиоксидантов ассоциируется со снижением риска ИБС [2].

Установлено, что пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и гиперлипидемией находятся в той или иной степени окислительного стресса, обусловленного преобладанием продуктов свободно-радикального окисления липидов над суммарной активностью ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов [3]. Группой авторитетных российских ученых продемонстрировано достоверное снижение активности ферментов, утилизирующих активные формы кислорода и липопероксиды, в крови у больных гипертонической болезнью, особенно при кризах [4]. При ИБС наблюдается как увеличение процессов ПОЛ, так и снижение уровня антиоксидантной защиты [5]. Учитывая важную роль активации процессов свободно-радикального окисления в повреждении сосудистой стенки, в системе лечебных мероприятий при атеросклеротических заболеваниях особое значение приобретает использование антиоксидантов.

Обнадеживающие данные по эффективности антиоксидантов для первичной профилактики были получены в недавно законченном крупном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с использованием комплекса антиоксидантов. Было включено более 13 тысяч мужчин и женщин, которые принимали капсулы, содержащие 20 мг витамина С, 100 мкг селена, 30 мг витамина Е, 6 мг бета-каротина, 20 мг цинка; или плацебо. Длительность исследования составила 7,5 лет [6].

Витамин С относится к антиоксидантам немедленного действия, который называют «ловушкой радикалов». Кроме того, аскорбиновая кислота препятствует окислению и разрушению других важных антиоксидантов – витаминов Е и А. Однако, в сверх высоких дозах (> 2 г в сутки) витамин С может обладать прооксидантным действием. Следует отметить, что свободные радикалы необходимы для нормального метаболизма, участвуя в процессах апоптоза и репарации тканей, регуляции проницаемости клеточных мембран, моделировании энергетических процессов. В связи с этим мощное подавление процессов ПОЛ, особенно на ранних этапах, может иметь обратную сторону. В последние годы все

большее внимание привлекают антиоксиданты, оказывающие воздействие на ферментные системы антиоксидантной защиты.

К таким веществам относится селен, который препятствует накоплению вторичных радикалов. Это третья линия защиты от свободно-радикального окисления, которая представлена 4 видами селен-зависимых ферментов семейства селен-содержащих глутатион-пероксидаз [1]. Антиоксидантный эффект селена является постепенным и длительным. Продолжительность приема селен-содержащих биологически активных добавок (БАД), сравнимая с периодом полужизни эритроцитов, обеспечивает долговременное воздействие за счет влияния на ферментные системы новых эритроцитов.

В связи с этим представляется актуальным оценить эффективность использования БАД, содержащей витамин С и селен, у больных с клинически выраженным атеросклерозом.

Цель: изучить влияние биологически активной добавки к пище "Селен-Актив" производства ОАО «ДИОД» на гемодинамику, биохимические показатели крови и толерантность к физической нагрузке у больных с АГ, ИБС и дислипидемией.

Задачи:

1. Определить влияние "Селен-Актив" на толерантность к физической нагрузке у больных с АГ и ИБС;
2. Оценить влияние биологически активной добавки к пище "Селен-Актив" на показатели гемодинамики больных АГ и ИБС.
3. Изучить влияние "Селен-Актив" на липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП, триглицериды).
4. Изучить влияние "Селен-Актив" на показатели ПОЛ.
5. Оценить безопасность приема БАД селена на основании динамики показателей печеночной и почечной функции
6. Изучить возможные побочные действия пищевой добавки.

Состав БАД "Селен-Актив"

В качестве действующего вещества БАД «Селен-Актив» содержит витамин С 50 мг и селен 50 мкг.

Критерии включения:

Мужчины старше 40 лет, женщины в менопаузе
 Стабильная АГ
 Дислипидемия (хс ЛНП > 5,5 ммоль/ л или хсЛВП < 1 ммоль/л)
 Положительная ВЭМ-проба
 Терапия сердечно-сосудистыми препаратами не менее 3 месяцев
 Наличие информированного согласия

Критерии исключения:

Противопоказания к проведению ВЭМ-пробы;
 АД > 180/110 мм рт.ст на фоне приема гипотензивных препаратов;
 Вторичные формы АГ;
 Наследственные формы дислипидемии;
 Инфаркт миокарда, инсульт давностью менее 6 месяцев;
 Декомпенсированный сахарный диабет II типа;
 Прием статинов, антиоксидантов в ближайшие 3 месяца до включения в исследование.

Материал и методы:

60 больных с АГ, ИБС и дислипидемией с положительной ВЭМ-пробой, находящихся на стабильной медикаментозной терапии.

Методы:

- 1) Опрос и физикальное обследование, стандартная анкета;
- 2) Рост, вес;
- 3) Измерение АД и ЧСС;
- 4) ЭКГ покоя;
- 5) Проба с физической нагрузкой на велоэргометре;
- 6) Анализ крови на липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП, триглицериды);
- 7) Определение показателей ПОЛ (см. ниже)
- 8) АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин крови;
- 9) Содержание селена крови.

Стандартная анкета включала данные по анамнезу заболевания, терапии сердечно-сосудистыми и другими лекарственными препаратами, наличию основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Антропометрия проводилась по стандартным методикам. Измерение артериального давления (АД) выполнялось в положении сидя трижды после 5 минут отдыха с интервалами в 1 минуту. ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях для определения ишемических изменений в покое и гипертрофии левого желудочка.

ВЭМ-проба с дозированной физической нагрузкой под контролем ЭКГ проводилась на аппарате Shiller по стандартной методике. Начальная нагрузка была 25 Вт, каждые 3 минуты нагрузка повышалась на 25 Вт. АД и ЧСС регистрировались в конце каждой ступени. Критериями прекращения ВЭМ-пробы было развитие ишемической депрессии сегмента ST, типичного ангинозного приступа, требующего приема нитроглицерина и достижение субмаксимальной ЧСС с учетом пола и возраста больного.

Лабораторные исследования проводили в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Определяли уровень общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП, триглицеридов. Содержание ОХС и триглицеридов определяли ферментативным калориметрическим методом. Уровень ЛВП определяли после осаждения из сыворотки ХС ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwaid и соавт.: ХС ЛНП-ОХС - (ТГ:5+ХСЛВП) [7]

Определение показателей свободно-радикального окисления и содержания селена проводилось сотрудниками отдела клинико-инструментальных методов исследований и лаборатории пищевой токсикологии ГУ НИИ питания РАМН. Предварительно из гепаринизированной крови после центрифугирования были приготовлены образцы плазмы и гемолизаты эритроцитов в разведении 1:1. Содержание селена в плазме крови оценивали методом Alfthan [8]. Определение продуктов ПОЛ проводили следующими методами: диеновых конъюгатов эритроцитов и плазмы — методом Гаврилова и др [9], ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида) в эритроцитах и плазме методами Ernster и соавт. [10] и Mihara и соавт. [И]. Активность антиокислительных ферментов в гемолизатах определяли на полуавтоматическом анализаторе ФП-901 (Лабсистемс) по адаптированным к нему методикам; глутатионредуктазы – методом Tilbotsen и соавт. в модификации Мальцева, Орловой [12], глутатионпероксидазы - на основе метода Mille в модификации Мальцева, Тышко [13], супероксиддисмутазы - основе метода Niashikimi и соавт. в модификации Мальцева, Васильева [14], каталазы эритроцитов – методом Мальцева, Васильева [14].

На основе суммарного содержания продуктов ПОЛ (индекс АОИ ПОЛ) и суммарной

активности антиокислительных ферментов (индекс АОИ ферм.) рассчитывали общий антиоксидантный индекс (АОИ), как разность между АОИ ферм, и АОИ ПОЛ по формуле, предложенной ранее Мальцевым, Васильевым [15].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SAS (рук. отдела биостатистики АВ.Д. Деев). Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средних значений. Проводился анализ таблиц сопряженности, корреляционный и дисперсионный анализ. Изменения показателей в динамике обозначалось символом Д (дельта). Достоверность различий оценивали по критерию знаков, Wilcoxon, хи-квадрата. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Протокол исследования:

1. Скрининг.

После подписания информированного согласия больным, соответствующим критериям включения, проводились ЭКГ и ВЭМ-проба.

2. Включение в исследование.

Больные с положительной ВЭМ-пробой включались в исследование. Проводились осмотр, антропометрия, измерение АД и ЯСС, взятие крови и определение биохимических показателей, а именно:

- 1) липидный спектр крови;
- 2) показатели свободно-радикального окисления в плазме и эритроцитах крови;
- 3) АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, креатинин;
- 4) содержание селена в плазме крови.

3. Распределение по группам было выполнено по таблице рандомизационных номеров, сбалансированной по четверкам последовательных наблюдений, сгенерированных в системе SAS (руководитель отдела биостатистики А.Д. Деев). Больные были рандомизированы на 2 группы: прием "Селен-Актив" 2 таблетки в день или плацебо в течение 3-х месяцев. Плацебо имело вид и вкус действующего вещества. В качестве плацебо применялись таблетки, содержащие лимонную кислоту.

Исследование проводилось двойным слепым методом, т.е. и врачи, и пациенты не знали, что именно содержится в упаковке с присвоенным номером.

6.4. Наблюдение. Осмотр, измерение АД, ЧСС, снятие ЭКГ, ВЭМ-проба, анализы крови проводились исходно и через 3 месяца приема исследования. Приверженность к лечению оценивали на основании возвращенных пустых блистеров БАД/плацебо.

Во время исследования больным рекомендовалось не изменять привычный режим питания, физической активности и образа жизни, а также ранее назначенную терапию сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты

1. Исходная характеристика пациентов.

Таблица 1
Исходная характеристика больных в группах воздействия

Показатель	«Селен-Актив» N=30 (19 мужчин)	Плацебо N=30 (18 мужчин)
Средний возраст, лет	59,7±1,5	59,0±1,5
САД, мм рт.ст.	140,1±2,8	138,1±2,5
ДАД, мм рт.ст.	88,7±1,6	87,4±1,5
ЧСС, уд. в мин.	73,0±1,5	73,3±1,3
Продолжительность нагрузки при ВЭМ-пробе, мин	7,6±0,6	9,4±0,6
Депрессия сегмента ST при ВЭМ-пробе, чел.	21 (70%)	17 (57%)
Приступ стенокардии при ВЭМ-пробе, чел.	24	19
ОХС, моль/л	6,5±0,2	6,0±0,2
ИМТ	28,4±1,0	28,4±1,0
Ожирение, чел.	11	10
Длительность АГ, лет	11,2±1,4	10,6±1,4
Длительность ИБС, лет	5,7±0,8	4,6±0,8
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	11 (37%)	9 (30%)
Регулярное лечение диуретиками, чел.	6	8
Регулярное лечение нитратами, чел.	13	11
Регулярное лечение бета-блокаторами, чел.	25	19
Регулярное лечение ИАПФ, чел.	23	22
Регулярное лечение антагонистами кальция, чел.	5	11
Курящие, чел.	8 (27%)	И (37%)
Сахарный диабет, чел.	3 (10%)	4 (13%)
Поражение органов-мишеней, чел.	28	24
Ранний анамнез ИБС у родственников, чел.	21	19

Как видно из табл.1, рандомизация была проведена успешно, т.к. ни по одному показателю группы достоверно не различались. Возрастно-половой состав, длительность заболевания, основные показатели гемодинамики были практически одинаковыми в обеих группах. В группе БАД наблюдалась тенденция к более низкой продолжительности физической нагрузки при ВЭМ-пробе исходно и более высокому уровню общего холестерина, что может указывать на более выраженную ИБС у этих больных. Однако степень различий не достигала уровня достоверности, в связи с чем при статистическом анализе поправка на эти показатели не проводилась.

Все больные имели высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующая патология у больных отмечалась у 22 больных в группе БАД и у 23 больных в группе плацебо, а именно хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический бронхит, патология щитовидной железы на фоне эутиреоидного состояния и др.

Один пациент не прошел повторное обследование по причинам, не связанным с проведением исследования (длительная командировка). Еще 1 пациент (мужчина 57 лет) отказался от дальнейшего участия в исследовании в связи с появлением головной боли на 5-7-й день приема БАД. Причинная связь с БАД представляется сомнительной.

2. Изменение толерантности к физической нагрузке по данным нагрузочных проб.

В группе больных, получавших БАД «Селен-Актив», наблюдался статистически значимый прирост выполняемой нагрузки, в среднем на $2,0 \pm 0,5$ мин ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо ($0,8 \pm 0,5$, $p < 0,1$), где этот показатель изменился незначительно и не достиг уровня достоверности (табл.2).

Таблица 2
Динамика изучаемых показателей при проведении проб с физической нагрузкой.

Показатель		«Селен-Актив»	Плацебо
Продолжительность нагрузки, мин	До	7,6±0,6	9,4±0,6
	после	9,7±0,5***	10,3±0,6
Изменения ЭКГ по ишемическому типу, чел	До	21	17
	после	16**	15
Приступ стенокардии, чел	До	23	18
	После	15**	15
Динамика максимальной ЧСС, уд в мин.		0,2±2,2	3,7±2,2
Динамика максимального САД, мм рт. ст.		-3,5±4,4	-1,4±4,4
Динамика максимального ДАД, мм рт. ст.		-1,1±1,9	0,3±1,9

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Следует отметить, что в кардиологии при оценке эффективности антиангинальной терапии увеличение продолжительности нагрузки на 2 минуты и более свидетельствует об истинном положительном эффекте лечения [16]. В данном случае на фоне приема БАД «Селен-Актив» наблюдалось значимое улучшение данного показателя у больных, уже получавших лечение по поводу ИБС.

Достигнутые максимальные значения ЧСС, а также САД и ДАД при физической нагрузке не изменились в обеих группах. У больных в группе БАД через 3 месяца приема достоверно реже наблюдалась ишемическая депрессия сегмента ST на пике нагрузки по сравнению с результатами исходной ВЭМ-пробы (16 vs 21 чел, $p < 0,01$). Аналогичные изменения наблюдались при анализе частоты возникновения ангинозного приступа во время нагрузки (15 vs 23 чел, $p < 0,01$). В группе плацебо значимых изменений не произошло.

Таким образом, на фоне приема БАД "Селен-Актив" наблюдалось достоверное увеличение продолжительности физической нагрузки до критериев прекращения пробы при неизменной средней максимальной ЧСС. У больных, принимавших БАД, реже развивались ишемические изменения на ЭКГ и приступы стенокардии на пике нагрузки. Однонаправленные статистически значимые изменения этих показателей свидетельствуют об увеличении переносимости физических нагрузок у больных ИБС и АГ через 3 месяца приема БАД.

3. Динамика АД и ЧСС в покое.

В таблице 3 представлена динамика АД и ЧСС, измеренные на приеме у врача.

Таблица 3
Динамика АД и ЧСС в покое

Показатель		«Селен-Актив»	Плацебо
САД, мм рт. ст.	До	140,1±2,8	138,1±2,5
	После	131,9±2,6**	136,0±2,5
ДАД, мм рт. ст.	До	88,7±1,3	87,4±1,5
	После	83,3±1,8***	85,7±1,3
ЧСС, уд. в мин.	До	73,0±1,3	73,3±1,3
	После	76,9±3,3	71,6±2,5

** p<0,01

*** p<0,001

У больных, получавших БАД, наблюдалось снижение САД на 7,2±2,5 мм рт.ст. (p<0,01) и ДАД на 5,0±1,4 мм рт.ст. (p<0,001), тогда как в группе плацебо статистически значимых изменений уровней АД не произошло. Ни в одном случае не наблюдалось избыточного снижения АД (гипотонии). ЧСС не изменилась в обеих группах. По данным корреляционного анализа снижение уровня САД и ДАД не объяснялось динамикой липидных показателей.

С учетом снижения АД на плацебо "чистый" эффект БАД, содержащей селен и витамин С, составил -5,7 мм рт.ст. для САД и -3,2 мм рт.ст. для ДАД. Данные представляются весьма интересными, т.к. демонстрируют дополнительное снижение АД у лиц, получающих активную антигипертензивную терапию. В связи с этим применение БАД «Селен-Актив» является перспективным в оптимизации лечения АГ.

4. Динамика показателей липидного спектра крови.

В группе больных, получавших БАД, по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное снижение уровня ОХС (в среднем на 9,4%) за счет снижения атерогенного ХС ЛНП (в среднем на 13,8%), тогда как в группе плацебо эти показатели не изменились (табл.4).

Таблица 4
Динамика показателей липидного спектра крови.

Показатель		«Селен-Актив»	Плацебо
ОХС, ммоль/л:	До	6,46±0,25	5,96±0,16
	После	5,84±0,21***#	6,00±0,14
ХС ЛНП, ммоль/л:	До	4,42±0,22	3,89±0,15
	После	3,79±0,21***#	3,83±0,16
ХС ЛВП, ммоль/л:	До	1,17±0,06	1,14±0,08
	После	1,23±0,06	1,18±0,06
Триглицериды, ммоль/л:	До	1,88±0,16	2,01±0,22
	После	1,80±0,13	2,16±0,29

* p<0,01,*** p<0,001 по сравнению с исходными значениями

p<0,05 между группами

Степень снижения атерогенной фракции ХС превышает описанные в литературе изменения на фоне диеты [17]. Следует подчеркнуть, что все больные длительное время придерживались питания с низким содержанием жира и холестерина, однако в ходе данного исследования давались рекомендации не менять свойственный им прежний

режим питания и образ жизни. В любом случае дизайн исследования (двойное слепое плацебо-контролируемое) исключает роль возможных модификаций в питании и указывает на то, что положительные сдвиги в липидном обмене произошли именно в связи с приемом БАД.

5.Изменение показателей свободно-радикального окисления липидов.

В Табл.5 представлены средние данные по динамике содержания продуктов перекисного окисления липидов-дненовых конъюгатов и малонового диальдегида, активности ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также расчетного антиоксидантного индекса (АОИ), представляющего собой баланс частных индексов - АОИ ферм, -суммарного индекса ферментной защиты и АОИ ПОЛ - суммарного индекса содержания продуктов ПОЛ.

Обращает на себя внимание исходное отрицательное значение антиоксидантного индекса (АОИ) у больных обеих групп, что свидетельствует о превышении содержания продуктов ПОЛ над защитными системами у больных ИБС и АГ, и расценивается как состояние окислительного стресса. В динамике, в обеих группах происходило значительное достоверное увеличение АОИ, причем его значение проходило через нулевой (контрольный) уровень и переходило в положительную область, характеризующую обычно, как состояние долговременной компенсации. Структурный анализ АОИ показывает, что основные изменения обусловлены снижением уровня малонового диальдегида в эритроцитах (для группы «Селен-Актив», $p < 0,05$) и плазме, а также достоверным значительным увеличением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитов.

Амплитуда изменений АОИ в группе «Селен-Актив» составила 1,68 единиц, а в группе плацебо – 1,43 единицы. Таким образом, темп прироста АОИ в группе «Селен-Актив» превысил темп прироста АОИ в группе «Плацебо» на 14,9%, что вполне сопоставимо с темпом индукции синтеза антиокислительных ферментов в процессе гемопоэза.

Таблица 5
Динамика показателей содержания ПОЛ, активности антиокислительных ферментов и антиоксидантного индекса (АОИ) у больных через 3 месяца исследования.

Показатели		«Селен-Актив»	Плацебо
Диеновые конъюгаты плазмы, нмоль/мл	до	3,57±0,191	3,14±0,215
	после	3,70±0,279	3,47±0,254
Диеновые конъюгаты эритроцитов, нмоль/мл	до	3,43±0,264	3,47±0,254
	после	3,16±0,241	3,43±0,240
Малоновый диальдегид эритроцитов, нмоль/мл	до	5,89,0±0,299	5,98±0,265
	после	3,63±0,116***	3,82±0,207***
Малоновый диальдегид плазмы, нмоль/мл	до	2,46±0,192	2,14±0,134
	после	1,98±0,209*	1,87±0,130
Индекс продуктов ПОЛ (АОИ ПОЛ) (N=4)	до	5,05±0,168	4,87±0,144
	после	3,97±0,141***	4,02±0,139***
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/мл	до	2,30±0,224	2,26±0,179
	после	2,36±0,267	2,33±0,173
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин/мл	до	14,5±0,581	13,5±0,555
	после	18,0±0,515***	17,6±0,643***
Супероксиддисмутаза, усл.ед/мл	до	1244±47,8	1246±31,1
	после	2363±97,3***	2328±104***
Катал аза, к11/мл	до	328±28,3	357±26,2
	после	349±19,4	373±22,7
Индекс ферментной защиты (АОИферм.) N=4	до	3,97±0,199	4,06±0,132
	после	4,57±0,221**	4,64±0,21**
Антиоксидантный индекс (АОИ= АОИферм,-АОИ ПОЛ) N=0	до	-1,08±0,261	-0,81±0,195
	после	0,60±0,262***	0,62±0,251***
	амплитуда {АОИ до + АОИ после}	1,68	1,43
	темп прироста, %	114,9	100

p<0,05, *p<0,001

Нормализация и дополнительная компенсация баланса свободно-радикальных и антиокислительных процессов в обеих группах не является открытием и обычно связывается исследователями с сезонными изменениями, в данном случае с переходом лето-осень и с достаточной обеспеченностью витаминами в это время [18]. Данный факт подчеркивает необходимость проведения именно плацебо-контролируемых исследований, а также планирование подобных наблюдений в зимне-весенний период.

6. Оценка безопасности использования БАД.

Переносимость БАД в целом была хорошей. В одном случае наблюдался эпизод головной боли, что было описано выше.

Для оценки безопасности приема оценивались биохимические показатели печеночной и почечной функции, а также уровень селена плазмы крови (Табл.6)

Таблица 6
Динамика биохимических показателей и содержания селена в плазме крови.

Показатели		«Селен-Актив»	Плацебо
АЛТ, ед/л	до	23,2±1,6	27,2±2,8
	после	22,2±1,3	24,5±1,5
АСТ, ед/л	до	24,82±1,3	27,2±2,3
	после	23,7±1,0	22,9±1,0
Билирубин, мкмоль/л	до	13,2±1,1	13,1±0,8
	после	13,5±1,0	12,4±0,5
Креатинин, мг%	до	95,3±3,0	92,9±2,7
	после	95,1±4,9	90,5±2,2
Содержание селена в плазме крови, мкг/л	до	105,5±3,2	110,1±4,9
	после	103,7±3,5	112,4±5,5

Ни один из оцениваемых показателей, в том числе и содержание селена, достоверно не изменился, что свидетельствует о безопасности использованного режима приема БАД «Селен-Актив».

Выводы:

1. По данным нагрузочных проб прием БАД «Селен-Актив» в течение 3 месяцев приводит к значимому повышению переносимости физических нагрузок у больных ИБС и АГ, получающих регулярную терапию сердечно-сосудистыми препаратами. При этом реже развиваются приступы стенокардии и ишемические изменения ЭКГ на пике нагрузки.
2. Использование БАД «Селен-Актив» в комплексном лечении больных ИБС и АГ позволяет улучшить контроль АД, т.к. оказывает дополнительное гипотензивное действие.
3. Снижение атерогенных фракций холестерина в группе больных, принимавших БАД в течение 3 месяцев, свидетельствует о положительном влиянии анти оксид актов на показатели липидного обмена.
4. Подтверждено, что больные с клинически значимым атеросклерозом находятся в состоянии окислительного стресса. Темп нормализации антиоксидантного индекса, характеризующего баланс между суммарной активностью антиокислительных ферментов и суммарного содержания продуктов ПОЛ, в группе «Селен-Актив» превышает аналогичный показатель в группе плацебо на 14.9%, что согласуется с темпом индукции синтеза антиокислительных (в том числе и се лен-со держащих ферментов) в процессе гемопоэза.
5. Прием БАД не оказывает влияния на показатели печеночной и почечной функции, а также уровень селена крови, что свидетельствует о безопасности используемого режима.

Заключение

У больных ИБС и АГ, принимавших «Селен-Актив» в дополнении к терапии сердечно-сосудистыми препаратами, отмечено антиангинальное, гипотензивное и гиполипидемическое действие БАД. Эти эффекты оказывают положительное влияние на клиническое течение заболеваний и являются перспективным для вторичной профилактики ИБС.

Антиоксиданты могут рассматриваться как дополнение (но не альтернатива) к стандартной терапии сердечно-сосудистыми препаратами, т.к. их влияние на отдаленный прогноз ИБС и АГ остается неизученным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61.
2. Suadicani P., Hein H.O., Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. Atherosclerosis 1992;96:33-42.
3. Russo C., Olivieri O., Girelli D. et al. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. J Hypertens 1998;16:1267-1271.
4. Ярема Н.И., Коновалова Г.Т., Ланкин В.З. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1992;32:46-48
5. Барсель В.А., Щедрина И.С., Вахляев В.Д. и др. Состояние системы ПОЛ у больных ИБС. Кардиология 1998;38:18-20.
6. Hercberg S., Galan P., Preziosi P. et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch Intern Med 2004;164: 2335-2342.
7. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502
8. Alfthan G. A micromethod for determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry. Annal.Clin Acta, 1984,v.165:187-194
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело, -1983.- N.3 - с.33- 35.
10. Emster L., Nordenbrand K. Microsomal lipids. Pullman M.E., eds. Ac. Press, 1967,575
11. Mihara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCU intoxication and vitamin E deficiency. Biochem.Med.,1980 ;23(3):302-311.
12. Мальцев Г.Ю., Орлова Л.А. Оптимизация определения активности глутатионредуктазы эритроцитов человека на полуавтоматическом анализаторе. Вопр.мед.химии, 1994 ;2:59-61.
13. Мальцев Г.Ю., Тышко Н. В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Гигиена и санитария 2002; 2: 69- 72.
14. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. Способ определения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов на анализаторе открытого типа. Вопр. мед.химии, 1994;N2: 56-58.
15. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. Антиоксидантный индекс эритроцитов в мониторинге лечебного питания. Вопросы питания, 1999; N2;41- 43.
16. Профилактическая фармакология в кардиологии. Под ред. В.И. Метелицы В.И., Р.Г. Оганова. М. 1988,334с.
17. Оганов Р.Г., Перова Н.В. Питание в лечении дислиппротеидемий. Кардиология 1990;5:6-7.
18. Miller E.R., Appel L.J., Risby T. H. Effects of dietary patterns on measures of lipid peroxidation. Results from a randomized clinical trial. Circulation 1998; 98:2390-2395.