

Аторвастатин и концентрация жирных кислот в крови у больных ИБС

А.С. Галявич, А.Р. Салахова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань.

Абстракт

Цель исследования: изучение изменений концентраций жирных кислот в капиллярной крови больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином. **Материал и методы.** 18 пациентов (8 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 47 до 74 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 6,7$ лет) со стабильной стенокардией напряжения с дислипидемией принимали аторвастатин в дозе 10 мг в сутки в течение 12 недель. Содержание жирных кислот в капиллярной крови определяли до начала лечения и через 12 недель терапии аторвастатином методом газовой хроматографии. **Результаты.** На фоне терапии аторвастатином достоверных изменений в содержании жирных кислот под влиянием аторвастатина выявлено не было, за исключением содержания арахидоновой кислоты: последняя увеличилась с $5,67 \pm 1,67\%$ до $8,02 \pm 2,00\%$ (на 41%) от общего содержания жирных кислот крови ($p=0,034$). **Заключение.** У больных ишемической болезнью сердца терапия аторвастатином приводит к повышению концентрации арахидоновой кислоты в крови.

Ключевые слова: жирные кислоты, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, аторвастатин.

Atorvastatin and fatty acids concentration in patients with IHD

A.S. Galyavitch, L.P. Salahova

Abstract

The aim of the study was to examine effects of atorvastatin on blood levels of fatty acids. **Subjects and methods.** 18 participants with coronary heart disease and dyslipidemia, 8 men and 10 women, 47 – 74 years of age (mean age 58.2 ± 6.6) were assigned to receive 10 mg atorvastatin daily for 12 weeks. Circulating fatty acids in a drop of blood from a fingertip were assessed by capillary gas chromatography before and after 12 weeks of treatment with atorvastatin. **Results.** After treatment with atorvastatin there were no significant changes for the main fatty acids concentrations except increase in level of arachidonate by 41% (from $5,67 \pm 1,67\%$ of total fatty acids to $8,02 \pm 2,00\%$, $p=0,034$). **Conclusions.** The treatment with statins leads to increase in arachidonic acid concentration in patients with coronary heart disease.

Key words: fatty acids, coronary heart disease, dyslipidemia, atorvastatin.

Согласно современным рекомендациям назначение гиполипидемических лекарственных средств служит неотъемлемым элементом современной профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. К гиполипидемическим средствам относят статины, производные фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, ингибитор кишечной абсорбции холестерина эзетимиб, препараты никотиновой кислоты, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. По силе гиполипидемического действия статины превосходят все другие препараты. Хорошая переносимость в сочетании с высокой эффективностью делает их препаратами выбора в настоящее время для лечения дислипидемий [1-6].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что не только гиперхолестеринемия, но и нарушения обмена других классов липидов, а именно жирных кислот, играют важную роль в развитии атеросклероза [7]. Было установлено, что нарушение обмена жирных кислот выражается в избытке насыщенных и недостатке ненасыщен-

ных жирных кислот. Структурно ненасыщенные жирные кислоты подразделяют на 3 семейства: омега-9 (олеиновая), омега-6 (линолевая, гамма-линоленовая, арахидоновая кислоты) и омега-3 (альфа-линоленовая, эйкозопентаеновая и докозагексаеновая) жирные кислоты [8, 9]. Полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в синтезе эйкозаноидов и лейкотриенов (эйкозаноиды локально регулируют функцию эндотелия, что имеет значение в развитии и прогрессировании атеросклероза) [10-12]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в образовании биологически неактивного тромбосана А3 и простагландина I3, равного по своим вазодилаторным способностям простациклину I2, и вероятно, поэтому они способны уменьшать тромбообразование. Предполагают, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты улучшают эндотелиальную функцию [13-15], обладают противовоспалительным эффектом [16, 17], антикоагулянтными свойствами, а также благоприятно действуют на липидный обмен [18-26].

Следует заметить, что механизм действия стати-

нов не ограничивается лишь влиянием на синтез холестерина в клетке путем ингибирования фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Однако в отличие от точно доказанного факта выраженного и стойкого гиполипидемического действия статинов, вопрос о влиянии данного класса препаратов на состав жирных кислот, в частности на содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца недостаточно изучен.

Целью нашего исследования было изучение изменений концентраций жирных кислот в капиллярной крови больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином.

Материал и методы

Объект исследования – 18 пациентов (8 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 47 до 74 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 6,7$ лет) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с уровнем общего холестерина более 5,2 ммоль/л и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности более 3,0 ммоль/л. В среднем у больных уровень общего холестерина составил $6,71 \pm 0,92$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – $3,82 \pm 0,75$ ммоль/л, триглицеридов – $2,55 \pm 1,11$ ммоль/л.

Участникам исследования был назначен препарат аторвастатин в дозе 10 мг в сутки в течение 12 недель. Для оценки эффективности и безопасности препарата до начала лечения, а также через 4 и 12 недель терапии были изучены биохимические показатели крови: уровни липидов, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы. Определение содержания жирных кислот в капиллярной крови до начала лечения и через 12 недель терапии аторвастатином проводили методом газовой хро-

матографии на газовом хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором [27]. Для идентификации метиловых эфиров жирных кислот в пробе использовали химически чистые препараты метиловых эфиров жирных кислот (SIGMA). В ходе подготовки проб использовали реактивы соляной кислоты в метаноле (Supelco).

Результаты и обсуждение

Через 12 недель лечения аторвастатином снижение уровня общего холестерина было достигнуто у 83,3% больных (у 61% – менее 5,0 ммоль/л); снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности по сравнению с исходным уровнем мы наблюдали у 78% больных, а доля лиц со значением этого показателя менее 3,0 ммоль/л составила 61%. Целевой уровень общего холестерина менее 4,5 ммоль/л был достигнут за 12 недель терапии у 17% (3 человека). В среднем уровень общего холестерина снизился на 18%. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем снизилось также на 16% от исходного уровня. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 2,5 ммоль/л был зарегистрирован у 39% больных. Отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов у 94% пациентов (у 66,7% лиц содержание триглицеридов снизилось ниже уровня 1,77 ммоль/л). Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности достоверно не изменился, но в среднем его содержание составило $1,53 \pm 0,74$ ммоль/л.

На фоне проводимой терапии аторвастатином в дозе 10 мг в сутки была проанализирована динамика содержания жирных кислот крови. Изменение показателей профиля жирных кислот крови на фоне применения аторвастатина в дозе 10 мг в сутки представлено в таблице 1.

Таблица 1. Содержание жирных кислот в крови при лечении аторвастатином (n=18)

Жирные кислоты, %	До лечения	После лечения	p
Пальмитиновая	$32,90 \pm 6,75$	$34,51 \pm 2,27$	0,628
Стеариновая	$12,79 \pm 3,75$	$14,19 \pm 2,18$	0,814
Олеиновая	$19,67 \pm 5,01$	$19,21 \pm 2,93$	0,814
Линолевая	$21,94 \pm 5,40$	$19,17 \pm 3,77$	0,099
Альфа-линоленовая	$0,22 \pm 0,28$	$0,34 \pm 0,17$	0,121
Арахидоновая	$5,67 \pm 1,76$	$8,02 \pm 2,00$	0,034
Эйкозапентаеновая	$3,28 \pm 3,50$	$3,51 \pm 2,12$	0,121
Докозагексаеновая	$1,94 \pm 1,95$	$1,05 \pm 0,49$	0,332
Сумма НЖК	$48,86 \pm 14,75$	$48,70 \pm 3,12$	0,814
Сумма ННЖК	$52,73 \pm 6,41$	$51,2 \pm 3,13$	0,480
Сумма МоноННЖК	$19,67 \pm 5,01$	$19,21 \pm 2,93$	0,814
Сумма ПНЖК	$33,06 \pm 6,49$	$32,08 \pm 3,37$	1,000

Примечания: НЖК – насыщенные жирные кислоты, ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Необходимо отметить отсутствие достоверных изменений в содержании жирных кислот под влиянием аторвастатина за исключением содержания арахидоновой кислоты: последняя увеличилась с 5,67 1,67% до 8,02 2,00% (на 41%) от общего содержания жирных кислот крови ($p=0,034$). Таким образом, аторвастатин существенно не повлиял на состав жирных кислот крови у больных ишемической болезнью сердца за исключением достоверного увеличения содержания арахидоновой кислоты в крови на 41%.

К настоящему времени получены прямые доказательства того, что положительные эффекты статинов обусловлены не только их влиянием на обмен холестерина. В связи с этим нами было предпринято изучение влияния аторвастатина на состав жирных кислот в крови. На фоне лечения общее содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот у больных ишемической болезнью сердца достоверно не изменилось, но увеличилась концентрация арахидоновой кислоты, что согласуется с результатами работ других авторов [28-36].

Известно, что статины активируют фермент дельта-5 десатуразу, участвующий, во-первых, в образовании арахидоновой кислоты из линолевой, а, во-вторых, в превращении линоленовой кислоты в омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Однако в связи с тем, что уровень линолевой кислоты в крови превышает концентрацию линоленовой, а омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у человека образуются медленно, синтез арахидоновой кислоты преобладает над скоростью образования омега-3 полиненасыщенных жирных

кислот. Вследствие этого повышается уровень арахидоновой кислоты в крови, относящейся к омега-6 полиненасыщенным жирным кислотам [37-39].

Клиническая значимость повышения уровня арахидоновой кислоты на фоне лечения статинами остаётся неясной. С одной стороны, увеличение содержания арахидоновой кислоты может привести к усилению образования протромботических и провоспалительных эйкозаноидов (например, тромбоксана). Однако скорость образования последних на клеточном уровне регулируется в большей степени не количеством исходного субстрата в клетке (арахидоновой кислоты), а активностью ферментов – оксигеназ и фосфолипаз, которые угнетаются статинами [30, 40].

В настоящее время отсутствуют какие-либо данные о том, что у пациентов, принимающих статины, повышается содержание арахидоновой кислоты в клетках, продуцирующих эйкозаноиды (например, тромбоцитах). Напротив, существуют доказательства снижения агрегации тромбоцитов и уменьшения образования протромботических эйкозаноидов, также как других признаков активности тромбоцитов на фоне терапии статинами [39-41]. С другой стороны необходимо отметить, что при метаболизме арахидоновой кислоты кроме тромбоксана образуется простагландин, обладающий вазодилаторным эффектом [30]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение влияния статинов на обмен жирных кислот.

Выводы

У больных ИБС на фоне лечения аторвастатином выявлено повышение концентрации арахидоновой кислоты. Влияние статина на уровень других жирных кислот в крови не установлено.

Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (российские рекомендации, разработанные Комитетом экспертов ВНОК). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004 г. Приложение. 36 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (российские рекомендации (IV пересмотр), разработанные Комитетом экспертов ВНОК). Москва. 2009. <http://www.cardiosite.ru/recommendations>.
3. I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007. 14 Suppl 2: E1-40.
4. C.S. Sidney, A. Jerilyn, N.B. Steven, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006; 113:2363-2372.
5. НАГрацианский. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности. *Consilium-medicum*. 2005; 7(11). http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_11/903.shtml
6. H. Drexel. Statins, fibrates, nicotinic acid, cholesterol absorption inhibitors, anion-exchange resins, omega-3 fatty acids: which drugs for which patients? *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2009; 23:687-92.



7. С.А.Шальнова, А.Д.Деев, Р.Г. Оганов. Факторы, влияющие на смертность от ССЗ в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;1:4-9.
8. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. С-Пб.:Интермедиа. 2002;600 с.
9. В.Н. Титов. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. Терапевтический архив. 2001;12:78-82.
10. В.Н. Титов. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. Кардиология. 1998;1:43-49.
11. U.N.Das. Essential fatty acids in health and disease. The Journal Of The Association Of Physicians Of India. 1999;47(9):906-911.
12. A.P.De Fillipis, L.S. Sperling. Understanding n-3's. American Heart Journal. 2006;151:564-570.
13. E.M. Balk, A.H. Lichtenstein, M. Chung, et al. Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: A systematic review. Atherosclerosis. 2006;184:237-246.
14. C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenborn, et al. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. European Heart Journal. 2002;23:216-222.
15. P. Yli-Jama, I. Seljeflot, H.E. Meyer, et al. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. Atherosclerosis. 2002;164:275-281.
16. U.N.Das. Long-chain polyunsaturated fatty acids, endothelial lipase and atherosclerosis. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2005;72:173-179.
17. A. Alnajjar, S.D. Chabane, N. Abubarfel, et al. Effect of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on lymphocyte proliferation, interleukin production and phospholipid fatty acids composition in type 2 diabetic and healthy subjects in Jordan people. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2006;74:347-356.
18. E.B. Schmidt, S.D. Kristensen, R.D. Caterina, et al. The effects of N-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. Atherosclerosis. 1993;103:107-121.
19. P. Angerer, C. von Schacky. N-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. Current Opinion in Lipidology. 2000;11:57.
20. B.M. Egan, G. Lu, E.L. Greene. Vascular effects of non-esterified fatty acids: implications for the cardiovascular risk factor cluster. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1999;60:411-420.
21. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task force of European and other Societies on CVD prevention in Clinical practice. European Heart Journal. 2003;24:1601-1610.
22. P.G. Fegan, K.M. Macleod, J.E. Tooke, et al. N-3 NEFA: vascular implications. European Heart Journal. 2002;23:185-187.
23. P.E. Marik, J. Varon. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clinical Cardiology. 2009;32:365-372.
24. J.M. Geleijnse, E.J. Giltay, E.G. Schouten, et al. Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 post-myocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the Alpha Omega Trial. American Heart Journal. 2010;159:539-546 e2.
25. A. Sala-Vila, M. Cofán, A. Pérez-Heras, et al. Fatty acids in serum phospholipids and carotid intima-media thickness in Spanish subjects with primary dyslipidemia. American Journal of Clinical Nutrition. 2010;92:186-93.
26. S. Sudbeendran, C.C. Chang, R.J. Deckelbaum. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2010;82:205-9.
27. F. Marangoni, C. Colombo, C. Galli. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. Analytical Biochemistry. 2004;326:267-272.
28. P. Risé, S. Ghezzi, I. Priori, et al. Differential modulation by simvastatin of the metabolic pathways in the n-9, n-6 and n-3 fatty acid series, in human monocytic and hepatocytic cell lines. Biochemical Pharmacology. 2005;69:1095-1100.
29. N. Nakamura, T. Hamazaki, H. Jokaji, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma polyunsaturated fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. International Journal of Clinical and Laboratory Research. 1998;28:192-195.
30. C. Galli. Lipid-lowering drugs and PUFA. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases. 2005;15:3-5.
31. N. Hrboticky, L. Tang, B. Zimmer, et al. Lovastatin increases arachidonic acid levels and stimulates thromboxane synthesis in human liver and monocytic cell lines. Journal of Clinical Investigation. 1994;93:195-203.
32. P. Risé, C. Colombo, C. Galli. Effects of simvastatin on the metabolism of polyunsaturated fatty acids and on glycerolipids, cholesterol, and the novo lipid synthesis in THP-1 cells. Journal of Lipid Research. 1997;38:1299-1307.
33. P. Risé, S. Ghezzi and C. Galli. Relative potencies of statins in reducing cholesterol synthesis and enhancing linoleic acid metabolism. European Journal of Pharmacology. 2003;467:73-75.
34. J.I. Harris, J.R. Hibbeln, R.H. Mackey, et al. Statin treatment alters serum n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic patients. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2004;7:263-269.
35. A. Nigam, N. Frasure-Smith, F. Lespérance, et al. Statin Use is Associated with Higher Levels of Total and Long-Chain n-3 Fatty Acids and Lower Levels of n-6 and Saturated Fatty Acids in Patients Following Acute Myocardial Infarction. Circulation (suppl). 2006;114(18):II-901.
36. P. Risé, F. Pazzucconi, C.R. Sirtori, et al. Statins enhance arachidonic acid synthesis in hypercholesterolemic patients. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases. 2001;11:88-94.
37. G. Zhou, S. Ge, D. Liu, et al. Atorvastatin reduces plaque vulnerability in an atherosclerotic rabbit model by altering the 5-lipoxygenase pathway. Cardiology. 2010;115:221-8.

38. A. Ferretti, G.J. Nelson, P.C. Schmidt, et al. Increased dietary arachidonic acid enhances the synthesis of vasoactive eicosanoids in humans. *Lipids*. 1997; 32:435–439.
 39. A. Notarbartolo, G. Davi, M. Aversa, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1995; 15:247–251.
 40. P.D. Thompson, N.M. Moyna, C.M. White, et al. The effects of hydroxy-methyl-glutaryl co-enzyme A reductase inhibitors on platelet thrombus formation. *Atherosclerosis*. 2002; 161:301–306.
 41. G. Huble, C. Abletshauser, N. Mayer, et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thrombosis Research*. 1999; 95:229–234.
-