

© НОВИЦКИЙ В. В., КАРПОВ Р. С., КОТЛОВСКИЙ М. Ю., КЛЕМЕНКОВ С. В., ШУЛЬМАН В. А., НИКУЛИНА С. Ю., МАШКОВСКАЯ С. В., КИРИЧЕНКО Д. А., ИВЧЕНКО Е. Н., МАСТЕРОВА А. А., РАДЕВИЧ Е. Р., ЗЛОДЕЕВ К. В., КОТЛОВСКИЙ Ю. В.

ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИНИМАЮЩИХ СИМВАСТАТИН

В. В. Новицкий, Р. С. Карпов, М. Ю. Котловский, С. В. Клеменков, В. А. Шульман, С. Ю. Никулина, С. В. Машковская, Д. А. Кириченко, Е. Н. Ивченко, А. А. Мастерова, Е. Р. Радевич, К. В. Злодеев, Ю. В. Котловский.

Сибирский медицинский университет г. Томск, ректор – д.м.н., проф. В. В. Новицкий;
ГУ НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН, директор – д.м.н., проф. Р.С. Карпов;
Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов.

Резюме. У мужчин прием симвастатина в дозировке 40 мг ежедневно, в течение двух месяцев вызвал понижение процентного содержания в плазме крови отдельных жирных кислот (ЖК) семейства $\omega 3$.

У мужчин и женщин уменьшилось содержание 9,12 – октадекадиеновой $\omega 6$ ЖК и всей суммы $\omega 6$ ЖК. Повысилось содержание 11 –октадеценовой $\omega 7$ ЖК, однако сумма $\omega 7$ ЖК увеличилась только у женщин. У мужчин повысилось содержание 9-октадеценовой (C18:1), 11-эйкозеновой (C20:1) $\omega 9$ ЖК и всей суммы $\omega 9$ ЖК. У лиц обоего пола отмечалось снижение суммы ненасыщенных ЖК. Повысилось содержание отдельных насыщенных ЖК и сумма насыщенных ЖК. Данное повышение более выражено у женщин. Произошло снижение индекса ненасыщенности у лиц обоего пола.

Ключевые слова: ИБС, симвастатин, жирные кислоты.

В настоящее время при первичной и вторичной профилактике атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы свою высокую эффективность во многих исследованиях показали статины [3, 5, 6, 7, 9, 10]. Доказан их основной лечебный эффект – уменьшение образования эндогенного холестерина за счет блокирования ГМГ-КоА-редуктазы. Кроме основного холестеринпонижающего, у препаратов данной группы отмечено наличие множества положительных плеiotропных эффектов [1,2,4]. Однако в настоящее время неизвестно влияние статинов на ЖК, являющиеся предшественниками эйкозаноидов, играющих важную роль в патогенезе многих заболеваний. Поэтому целью работы являлась оценка воздействия симвастатина на изменение содержания жирных кислот в плазме крови лиц больных ИБС. В качестве препарата содержащего симвастатин использовался повсеместно применяемый генерик немецкой фирмы Нехал - Симвагексал.

Материалы и методы

Для контроля были отобраны относительно здоровые люди в количестве 26 человек. В качестве больных отбирались лица, как правило, перенесшие инфаркт миокарда и имеющие стенокардию 1-2 функционального класса (ф.к.). Для данной группы критериями исключения являлись: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт и ТЭЛА менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения 3-4 ф.к., тяжелые нарушения функции печени, почек, острые заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем, отсутствие желания к сотрудничеству.

На протяжении двух месяцев 40 больных получали «Симвагексал», содержащий действующее вещество симвастатин, ежедневно в дозировке 40 мг.

Исследование жирнокислотного состава плазмы крови определялось после 12 часового голодания. Эфиры ЖК получали непосредственно в плазме с использованием хлористого ацетила по методу Ланкина В.З., Садовникова И.П., с некоторыми модификациями. Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке Omega ω ax -250 30м x 0,25 мм 0,25 микроМ (США). Метилловые эфиры ЖК плазмы, очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах размером 5x20 см толщиной силикагеля 250 микроМ средним диаметром гранул 60 А (Fluka, США) по методу Ruggieri S.. Результаты разделения на тонкослойной пластине фиксировались при помощи видео системы Viler lourmat.

Определение эфиров ЖК выполняли на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) при введении 1 мкл пробы. Идентификацию ЖК осуществляли по времени выхода стандартов ЖК, а также по масс-спектрометрии электронных облаков с использованием библиотеки масс-спектрометрических отпечатков.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы SPSS 11.5.

Данные опытных групп анализировались отдельно в соответствии с полом обследуемых.

Результаты и обсуждение

Симвастатин, принимаемый ежедневно в дозе 40 мг в течение 2-х месяцев, у мужчин, больных ИБС, вызывает уменьшение содержания 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой (C20:5) ω 3 ЖК, не влияя на другие и общую их сумму ЖК данного семейства. У лиц обоего пола

снижается содержание 9,12-октадекадиеновой (C18:2) ω 6 ЖК и суммы всех ЖК данного семейства. Отношение ω 3/ ω 6 у женщин и мужчин, больных ИБС, остается неизменным. После приема препарата у лиц обоего пола увеличивается содержание 11-октадеценовой (C18:1) ω 7 ЖК, при этом у женщин увеличивается и сумма подобных ЖК. У мужчин принимавших симвастатин отмечается увеличение содержания 9-октадеценовой (C18:1), 11-эйкозеновой (C20:1) и суммы ω 9 ЖК. Данные изменения не наблюдаются у женщин.

Таблица 1

Содержание жирных кислот (ЖК) в плазме крови больных ИБС не получающих в течение месяца холестеринпонижающую терапию и больных ИБС, в течение двух месяцев принимающих симвастатин в ежедневной дозировке 40 мг

*Примечание: анализируются независимые выборки. Знаками: *; ** ; ***- обозначены (P) значимости 2-х сторонних отличий с достоверностью $P < 0.05$, $P < 0.01$ и $P < 0.001$, найденные по тесту Стьюдента на равенство средних, при сравнении больных ИБС не получающих в течение месяца холестеринпонижающую терапию и больных ИБС принимающих симвастатин в течение двух месяцев. Сумму ω 3 ЖК составляют C18:3(9,12,15) + C20:4(8,11,14,17) + C20:5 (5, 8, 11, 14, 17) + 22:6(4, 7, 10, 13, 16, 19) ЖК; сумму ω 6 ЖК – C18:2(9,12) + C20:2(11,14) + C20:3 (8,11,14) + 20:4 (5, 8, 11, 14) ЖК; сумму ω 7 ЖК – C16:1(9) + 18:1(11); сумму ω 9 ЖК – C18:1(9) + C20:1(11) + 20:3(5,8,11) + 22:1(13), отношение ω 3/ ω 6 – ω 3/ ω 6x100, индекс ненасыщенности – ненасыщенных ЖК/насыщенным ЖК x100.*

Уменьшение содержания отдельных ненасыщенных ЖК при лечении статинами женщин и мужчин, больных ИБС, приводит к снижению их общей суммы по сравнению с той суммой, что наблюдалась у них до лечения.

После приема симвастатина у лиц обоего пола отмечается увеличение содержания гептадекановая (C17:0), октадекановая (C18:0), эйкозановая (C20:0), трикозановая (C23:0) и тетракозановая (C24:0) насыщенных ЖК. У мужчин увеличивается уровень пентадекановой (C15:0) и докозановой (C22:0) ЖК. Данные изменения содержания отдельных насыщенных ЖК находят свое отражение в увеличении их суммы у лиц обоего пола.

Уменьшение суммы ненасыщенных и увеличение суммы насыщенных ЖК ведет к снижению индекса ненасыщенности у женщин и мужчин после лечения по сравнению с индексом ненасыщенности, наблюдавшимся до начала лечения лиц больных ИБС этим препаратом.

Известно, что многие лекарственные средства наряду с «полезным» могут оказывать нежелательное побочное действие, уменьшающее и сводящее порой на нет ценность их использования [4,6]. Всестороннее изучение положительных и отрицательных сторон действия статинов позволит усилить лечебные свойства и предупредить возникновение осложнений при их использовании. Полученные результаты показывают, что на фоне приема препарата происходит снижение в плазме крови содержания незаменимых

ненасыщенных ЖК, увеличение содержания образуемых организмом ненасыщенных и насыщенных ЖК. Это говорит о необходимости наблюдения и коррекции обмена ЖК у лиц принимающих холестиринопонижающих препараты семейства симвастатинов.

BLOOD PLASMA FAT ACIDS CHANGE IN PATIENTS WITH ISCHEMIA HEART DISEASE TAKING SIMVASTATIN

V. V. Novitsky, R. S. Karpov, M. Yu. Kotlovsky, S. V. Klimenkov, V. A. Shulman, S. Yu. Nikulina, S. V. Mashkovskaya, D. A. Kirichenko, E. N. Ivchenko, A. A. Masterova, E. R. Radevich, K. V. Zlodeev, Yu. V. Kotlovsky.

Siberian medical university (Tomsk);
State organization "Cardiology Scientific-research institute" RAMS of Tomsk;
Krasnoyarsk state medical academy named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij

The intake of simvastatin in a dosage of 40 mg daily in men and women resulted in the decrease of several ω 3 fat acids (FA) percentage in blood plasma. The content of 9,12 Linoleic ω 6 FA and all the sum of ω 6 FA reduced both in men and women. The content of 11 Oleic ω 7 FA increased. The sum of ω 7 FA raised, however, only in women. In men the content of 9 Oleic (C18:1), 11 Eicosenoic (C20:1) ω 9 FA and all the sum of ω 9 FA increased. Both in men and women the decrease of unsaturated FA sum was revealed. The content of several saturated FA and their sum increased. This increase was more evident in women. The decrease of the unsaturation index took place both in men and women.

Литература

1. Ильяхин О.В., Калганова Е.Л., Бабкин А.А., Лопатин Ю.М. Изменение упругих свойств магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином и симвастатином // Кардиология. – 2005. – Т. 45, №12. – С. 31-33.
2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. Патопфизиология.– Томск: изд. Томского Универ-та, 2006.– 716с.
3. Пиркова А.А., Самойлова Е.В., Алешкина В.А. и др. Влияние терапии аторвастатином на уровень секреторной фосфолипазы А2 группы ПАи модификацию липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2007.– Т. 47, №4.– С. 37-40.
4. Сергиенко И.В., Самойленко Е.Ю., Масенко В.П и др. Влияние терапии розувастатином на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 9.– С. 4-9.
5. Alshcikh – Ali A.A., Ambrose M.S.,Kuvin J.T. at al .The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketin analisis // Circulation – 2005. – Vol.111.– P.3051-3057.

6. Downs J.R., Clarfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS//JAMA. – 1998. – Vol. 279.– P.1615-1622.

7. Grundy S.M. The Issue of Statin Safety Where do We Circulate. – 2005. – Vol.111.– P.3016-3019.

8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC – BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high- risk individuals: a randomised placebo-controlled trial// Lancet. – 2002. – Vol.360.– P.7-22.

9. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels//N Engl J Med. – 1998.– Vol.339. – P.1349-1357.

10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S): Scandinavian Simvastatin Survival study Group// Lancet 1994 .– Vol. 344.– P.1383-1389

11. Sacks F.M., Pfeffer M.D., Move L.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels// N Engl J Med. –1996. – Vol.335.– P.1001-1009.

12. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. West of Scotland Coronary Prevention study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia// N Engl J Med.– 1995.– Vol.333.– P.1301-1307.

Таблица 1

Содержание жирных кислот (ЖК) в плазме крови больных ИБС не получающих в течение месяца холестеринпонижающую терапию и больных ИБС, в течение двух месяцев принимающих симвастатин в ежедневной дозировке 40 мг

Систематическое название, шифр и ω семейство жирной кислоты	Пол	Процентное содержание ЖК в группах	
		ИБС	ИБС + статины
9,12,15-Октадекатриеновая C18:3(9,12,15) ω 3	женщины	0,2366+0,0113	0,2062+0,0241
	мужчины	0,2078+0,0086	0,2217+0,0171
5,8,11,14,17-Эйкозопентаеновая C20:5(5,8,11,14,17) ω 3	женщины	0,8391+0,0930	0,5631+0,0813
	мужчины	0,7119+0,0566	0,4286+0,0434*
4,7,10,13,16,19 – Докозагексаеновая C22:6(4,7,10,13,16,19) ω 3	женщины	2,5156+0,1390	2,1806+0,1133
	мужчины	2,3231+0,0814	2,6101+0,1675
Сумма ω 3 ЖК.	женщины	3,7314+0,2376	3,1159+0,2037
	мужчины	3,3707+0,1447	3,8578+0,3752
9,12-Октадекадиеновая C18:2(9,12) ω 6	женщины	36,2939+0,6151	32,4054+0,6333***
	мужчины	38,0475+0,5048	31,1990+0,8359***
11,14-Эйкозодиеновая C20:2(11,14) ω 6	женщины	0,2436+0,0091	0,2544+0,0187
	мужчины	0,2872+0,0081	0,3100+0,0235
8,11,14-Эйкозатриеновая C20:3(8,11,14) ω 6	женщины	1,4143+0,0662	1,5248+0,0393
	мужчины	1,4889+0,0404	1,4644+0,0698
5,8,11,14-Эйкозатетраеновая C 20:4(5,8,11,14) ω 6	женщины	7,0346+0,3569	7,4695+0,5231
	мужчины	6,9174+0,2323	7,9847+0,4679
Сумма ω 6 ЖК.	женщины	45,1469+0,7848	41,6091+0,7703 **
	мужчины	46,7657+0,6268	41,4173+1,0423***
Отношение ω 3/ ω 6	женщины	8,3678+0,5282	6,9435+0,3798
	мужчины	7,3438+0,3364	8,3743+0,7172
9-Гексадеценивая C16:1(9) ω 7	женщины	1,0896+0,0581	1,0925+0,0610
	мужчины	0,9137+0,0492	0,9774+0,1092
11-Октадеценивая C18:1(11) ω 7	женщины	1,6383+0,0436	1,8499+0,0628*
	мужчины	1,7183+0,0471	1,9843+0,0719**
Сумма ω 7 ЖК.	женщины	2,6044+0,0806	2,9015+0,1033*
	мужчины	2,6040+0,0775	2,8787+0,1076
9-Октадеценивая C18:1(9) ω 9	женщины	18,0872+0,4360	19,2493+0,4692
	мужчины	17,5317+0,2929	19,0516+0,4598**
11-Эйкозеновая C20:1(11) ω 9	женщины	0,1215+0,0063	0,1394+0,0124
	мужчины	0,1305+0,0051	0,1981+0,0192**
Сумма ω 9 ЖК.	женщины	18,3044+0,4489	19,4904+0,4659
	мужчины	17,7277+0,3005	19,4184+0,4538**
Сумма ненасыщенных ЖК	женщины	69,9713+0,4436	67,6746+0,5543**
	мужчины	70,7167+0,3393	68,3869+0,3727***
Тетрадекановая C14:0	женщины	0,2657+0,0291	0,2282+0,0256
	мужчины	0,1629+0,1330	0,1797+0,0242
Пентадекановая C15:0	женщины	0,0797+0,0078	0,0944+0,0119
	мужчины	0,0586+0,0036	0,0791+0,0082*
Гексадекановая C16:0	женщины	17,9940+0,4646	18,4505+0,4804
	мужчины	17,2531+0,3677	16,5008+0,5700
Гептадекановая C17:0	женщины	0,2046+0,0097	0,2679+0,0202 **
	мужчины	0,1870+0,0078	0,2284+0,0160 *
Октадекановая C18:0	женщины	8,1720+0,1403	9,5605+0,3263**
	мужчины	8,2554+0,0569	9,4569+0,3187**
Эйкозановая C20:0	женщины	0,1414+0,0062	0,1749+0,0135*

	мужчины	0,1396+0,0044	0,1866+0,0132**
Докозановая C22:0	женщины	0,5018+0,0203	0,5693+0,0289
	мужчины	0,5204+0,0162	0,6459+0,0389**
Трикозановая C23:0	женщины	0,1997+0,0162	0,3007+0,0320*
	мужчины	0,2091+0,0081	0,2919+0,0264**
Тетракозановая C24:0	женщины	0,4184+0,0260	0,5368+0,0385**
	мужчины	0,4499+0,0198	0,7579+0,0760**
Сумма насыщенных ЖК	женщины	28,2135+0,4938	30,4530+0,3905**
	мужчины	27,2468+0,3516	28,5790+0,5258*
Индекс ненасыщенности	женщины	250,4029+6,0214	219,9420+4,9557**
	мужчины	263,0738+4,6070	238,0224+3,1442 **

*Примечание: анализируются независимые выборки. Знаками: *, ** ; ***- обозначены (P) значимости 2-х сторонних отличий с достоверностью $P < 0.05$, $P < 0.01$ и $P < 0.001$, найденные по тесту Стьюдента на равенство средних, при сравнении больных ИБС не получающих в течение месяца холестеринпонижающую терапию и больных ИБС принимающих симвастатин в течение двух месяцев. Сумму $\omega 3$ ЖК составляют C18:3(9,12,15) + C20:4(8,11,14,17) + C20:5 (5, 8, 11, 14, 17) + 22:6(4, 7, 10, 13, 16, 19) ЖК; сумму $\omega 6$ ЖК – C18:2(9,12) + C20:2(11,14) + C20:3 (8,11,14) + 20:4 (5, 8, 11, 14) ЖК; сумму $\omega 7$ ЖК – C16:1(9) + 18:1(11); сумму $\omega 9$ ЖК – C18:1(9) + C20:1(11) + 20:3(5,8,11) + 22:1(13), отношение $\omega 3/\omega 6 - \omega 3/\omega 6 \times 100$, индекс ненасыщенности – ненасыщенных ЖК/насыщенным ЖК $\times 100$.*