

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛОВАСТАТИНА И ЭТОКСИДОЛА

А. А. Усанова, А. В. Зорькина, О. Е. Зауралов

В условиях моделирования сочетанных нарушений липидного и углеводного обмена в эксперименте прекращение введения ловастатина приводит к достоверному нарастанию дисбаланса липидного спектра сыворотки крови. Применение комбинации ловастатина и производного 3-оксипиридина малата предотвращает прогрессирование дислипидемии, наблюдающееся после прекращения гипотлипидемической терапии на фоне моделирования сочетанных метаболических нарушений.

В XX в. появилось комплексное понятие метаболического синдрома, включающего в качестве одного из ведущих факторов нарушение чувствительности тканей, особенно жировой, мышечной и печеночной, к воздействию инсулина за счет снижения числа инсулиновых рецепторов на мембранах клеток. В настоящее время для профилактики и лечения данного синдрома широко применяются лекарственные препараты и новые соединения так называемого цитопротекторного действия, в основе которого лежат разнообразные механизмы, включающие антиоксидантный, антигипоксический и вытекающие из них кардиопротекторный, гепатопротекторный и другие эффекты. Например, у больных ишемической болезнью сердца, а также сахарным диабетом с гиперлипидемией препаратами выбора для медикаментозной терапии являются статины. Однако недостаточно изученными остаются изменения, возникающие в случае прекращения приема данных препаратов, обусловленного как экономическими причинами, так и низкой приверженностью пациентов к лечению.

Целью работы явилась оценка влияния отмены ловастатина или его комбинации с производным 3-оксипиридина — этоксилом на показатели липидного спектра плазмы крови в условиях моделирования сочетания гипергликемии и дислипидемии.

Материалы и методы исследования. Моделирование сочетанных метаболических нарушений осуществлялось путем введения нелинейным белым крысам аллоксана в дозе 135 мг/кг внутрибрюшинно однократно и последующей ежедневной нагрузкой холестерина *per os* в дозе 40 мг/кг в течение 40 суток. Контрольную группу составили

10 животных, не получавших какой-либо фармакологической коррекции. Животным 1-й группы ($n_1 = 10$) с 21-х по 30-е сутки эксперимента вводили ловастатин в дозе 40 мг/кг *per os* ежедневно один раз в сутки. В опытной группе ($n_2 = 10$) проводилось комбинированное введение ловастатина в указанной выше дозе и 3-оксипиридина малата (этоксидола) внутримышечно 5 мг/кг ежедневно один раз в сутки. Животные выводились из эксперимента на 41-е сутки, т. е. через 10 суток после отмены препаратов.

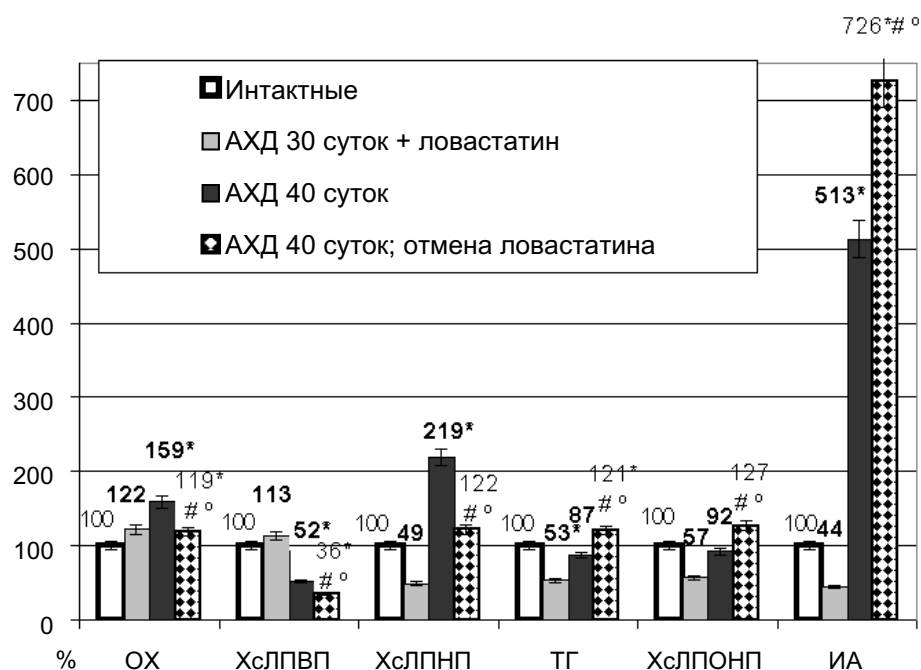
Определяли содержание общего холестерина (ОХ) в плазме крови по методу Ильяка; холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) по методу Абель после гепарин-марганцевой преципитации и осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности. Содержание триглицеридов (ТГ) определяли при помощи диагностических наборов «Лахема» (Чехия); уровень глюкозы в плазме крови определяли путем реакции с ортотолуидином по методикам, изложенным в руководстве В. В. Меньшикова [1]. Рассчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХсЛПОНП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), индекс атерогенности (ИА). Измерения биохимических показателей проводились с использованием фотоэлектрокалориметра КФК-2МП и спектрофотометра СФ-46. Результаты исследования обработаны методом вариационного анализа медико-биологического профиля с помощью *t*-критерия Стьюдента с использованием программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. К 30-м суткам эксперимента в контрольной группе наблюдался рост уровня ОХ

© Усанова А. А., Зорькина А. В.,
Зауралов О. Е., 2013

в 2 раза — с $0,964 \pm 0,063$ до $2,100 \pm 0,033$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис.). Хотя содержание ХсЛПВП достоверно не менялось, регистрировалось увеличение ИА в 3 раза — с $0,474 \pm 0,111$ до $1,492 \pm 0,157$ усл. ед. ($p < 0,05$). Кроме того, изменение липидного спектра плазмы крови к 30-м суткам эксперимента характеризовалось увеличением содержания ХсЛПНП с $0,490 \pm 0,061$ до $0,886 \pm 0,346$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержа-

ние же триглицеридов, напротив, снижалось с $0,508 \pm 0,075$ до $0,253 \pm 0,038$ ммоль/л ($p < 0,05$). Следует отметить, что на этих сроках нагрузки экзогенным холестерином, видимо, в силу напряжения компенсаторно-адаптационных механизмов (о чем свидетельствует сохранение высокого уровня антиатерогенной фракции липопротеидов) регистрировалось снижение уровня ХсЛПОНП с $0,219 \pm 0,035$ до $0,115 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$).



Примечание. * — достоверность различия $p < 0,05$ по сравнению с данными интактной группы; ° — к ловаcтaтину; # — к контролю 40 суток

Рис. Влияние курсового введения и отмены ловаcтaтинa на некоторые показатели липидного обмена плазмы крови в условиях сочетанных метаболических нарушений

К 40-м суткам моделирования сочетанных метаболических нарушений уровень ОХ возрастал на 59 % — до $1,536 \pm 0,141$ ммоль/л ($p < 0,05$) (см. рис.). Наблюдался рост ХсЛПНП на 119 % — до $1,075 \pm 0,063$ ммоль/л ($p < 0,001$). Содержание триглицеридов и ХсЛПОНП не менялось, но снижался уровень ХсЛПВП на 48 % — с $0,813 \pm 0,068$ до $0,423 \pm 0,064$ ммоль/л ($p < 0,001$), вследствие чего индекс атерогенности возрастал в 5,2 раза — до $2,43 \pm 0,32$ ($p < 0,001$). Воспроизведение сочетанных метаболических нарушений подтверждалось ростом содержа-

ния глюкозы в плазме крови подопытных животных к 30-м суткам эксперимента на 72 % — с $6,95 \pm 0,25$ до $11,93 \pm 1,21$ ммоль/л ($p < 0,05$) и к 40-м суткам — в 3,7 раза — до $26,00 \pm 0,70$ ммоль/л ($p < 0,001$) по сравнению с показателями интактной группы.

В условиях сочетанных метаболических нарушений ловаcтaтин проявил выраженный гиполипидемический эффект — предотвращался рост содержания ОХ к 30-м суткам эксперимента ($1,173 \pm 0,101$ ммоль/л, $p > 0,05$). Величина показателей ХсЛПВП

($0,915 \pm 0,040$ ммоль/л, $p > 0,05$), ХсЛПНП ($0,242 \pm 0,059$ ммоль/л, $p > 0,05$), ХсЛПОНП ($0,124 \pm 0,014$ ммоль/л, $p > 0,05$) также сохранялась на уровне данных интактных животных. Содержание триглицеридов статистически не отличалось от соответствующего показателя контрольной группы на 30-е сутки эксперимента ($0,27 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$) и было ниже данных интактных животных на 47 % ($p < 0,05$).

В опытной группе через десять суток после отмены ловастатина по сравнению с данными к моменту окончания курсового введения гиполипидемического препарата уровень общего холестерина не менялся, хотя достоверно превышал данные интактных животных ($1,15 \pm 0,03$ ммоль/л). Наблюдался значительный рост ХсЛПНП — в 2,5 раза — до $0,600 \pm 0,033$ ммоль/л ($p < 0,001$), триглицеридов — в 2,3 раза — до $0,614 \pm 0,037$ ммоль/л ($p < 0,005$), ХсЛПОНП — в 2,25 раза — до $0,279 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$). Особенно важным моментом явилось снижение на фоне отмены ловастатина по сравнению с показателем при его введении антиатерогенной фракции ХсЛПВП в 3 раза — до $0,279 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$), что привело к резкому увеличению атерогенности в 16,5 раза — с $0,209 \pm 0,027$ до $3,45 \pm 0,42$ усл. ед. ($p < 0,001$).

Следует отметить, что по сравнению с показателями контроля соответствующего срока наблюдения (40 суток) уровень общего холестерина, несмотря на отмену ловастатина, сохранялся на достоверно более низком уровне. Достоверно ниже было и содержание ХсЛПНП, хотя оба показателя превышали данные интактной группы. Однако содержа-

ние триглицеридов и ХсЛПОНП было больше на 39 и 38 % соответственно. Содержание ХсЛПВП, напротив, снижалось на 31 % по сравнению с контролем. Индекс атерогенности превышал показатели группы контроля на 41,5 %.

Применение комбинации ловастатина и 3-оксипиридина малата (этоксидола) позволило предотвратить резкое снижение уровня ХсЛПВП через 10 суток после отмены препаратов. Показатель был выше данных группы сравнения в 3 раза ($0,89 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,001$) и не отличался от такового на фоне введения ловастатина. Хотя при этом содержание ОХ, ХсЛПНП, ТГ и ХсЛПОНП не менялось, величина ИА снижалась более чем в 4 раза ($0,82 \pm 0,19$ усл. ед., $p < 0,001$) по сравнению с данными группы с отменой ловастатина.

Таким образом, через 10 суток после прекращения введения ловастатина в условиях гипергликемии и продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином наблюдаются не только угасание гиполипидемического эффекта препарата, но и более выраженные негативные сдвиги по сравнению даже с показателями контроля этого же срока наблюдения (40 суток) в виде более высоких значений, чем в контроле, содержания триглицеридов, ХсЛПОНП, прогрессивного снижения уровня ХсЛПВП и дальнейшего роста индекса атерогенности. Использование комбинации с производным 3-оксипиридина малата перед отменой ловастатина позволяет пролонгировать гиполипидемическое действие препарата после его отмены, что подтверждается сохранением высоких цифр содержания ХсЛПВП и ограничением (более чем в 4 раза) роста индекса атерогенности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.

Поступила 07.12.2012.