

Коррекция некоторых побочных реакций правастатина с помощью ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией

О.А. Белая

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Pravastatin adverse effects' correction with ω -3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in patients with coronary heart disease and dyslipidemia

O.L. Belaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Коррекция побочных реакций правастатина отечественным препаратом “Эйковит” – рыбным маслом, содержащим ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) с антиоксидантами, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с дислипидемией (ДЛП).

Материалы и методы. Обследованы 98 больных: стенокардией напряжения II-III функциональных классов с ДЛП, разделенных на 3 группы в зависимости от терапии: I группа – правастатин; II группа – правастатин, 14% ω -3 ПНЖК с антиоксидантами; III группа – контрольная без вышеуказанных препаратов. Больным проводились физикальное обследование, электрокардиография в покое и при нагрузке, эхокардиография, холтеровское мониторирование; определяли общий холестерин, холестерин липопротеидов, триглицериды, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), резистентность мембран эритроцитов (РМЭ) к гемолизу, жирнокислотный состав эритроцитов методом газовой хроматографии до, в процессе и после лечения. Исследовали уровень фибриногена, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, скорость и степень агрегации тромбоцитов.

Результаты. Под влиянием лечения у больных всех групп отмечено улучшение клинической картины заболевания. В I и II группах содержание атерогенных фракций липидов закономерно снижалось. У больных I группы на фоне лечения увеличилось содержание первичных продуктов ПОЛ на 65,3%, вторичных – на 33,3% ($p < 0,05$), снизилась РМЭ на 41,8%. Достоверно повысилась степень агрегации тромбоцитов. Во II группе содержание продуктов ПОЛ снизилось – первичных на 36,5%, вторичных на 38%, достоверно уменьшились процент гемолиза, скорость и степень агрегации тромбоцитов.

Заключение. Комбинация правастатина, рыбного масла и антиоксидантов обеспечивает нормализацию метаболизма липидов, жирных кислот, их перекисей, состояния клеточных мембран, оказывает выраженное гиполипидемическое действие.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, правастатин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, агрегация тромбоцитов.

Aim. To correct pravastatin (Lipostat®) adverse effects with Russian-produced medication Eukovit – fish oil, containing ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and antioxidants - in patients with coronary heart disease (CHD) and dyslipidemia (DL).

Material and methods. Three groups of 98 CHD and DL patients (effort angina, functional class (FC) II-III) were administered pravastatin (Group I), pravastatin plus 14% ω -3 PUFA and antioxidants (Group II), or neither of these medications (control Group III). Physical examination, ECG at rest, stress ECG, echocardiography, Holter monitoring were performed. Serum levels of total cholesterol, lipoprotein cholesterol, triglycerides, lipid peroxidation products (LPO), erythrocyte membrane resistance (EMR) to dialuric acid hemolysis, fatty acid content in erythrocytes (gas chromatography) were measured at baseline, during and after the treatment. Fibrinogen, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, rate and intensity of platelet aggregation were assessed.

© Белая О.Л., 2004

e-mail: olgaBelaya@km.ru

Тел.: (095) 245 45 32

Results. Both treatments improved clinical course of the disease. Atherogenic lipid fraction levels substantially reduced in Groups I and II. During the treatment, in Group I primary LPO product levels increased by 65.3%, secondary product levels — by 33.3% ($p<0.05$), EMR decreased by 41.8%: platelet aggregation rate significantly increased. In Group II, LPO product levels lowered — by 36.5% and 38.0% for primary and secondary products, respectively; hemolysis intensity, rate and intensity of platelet aggregation significantly decreased.

Conclusion. The proposed combination of pravastatin, Eukovit and antioxidants normalized metabolism of lipids, fatty acids, their peroxides, cell membrane status, and demonstrated the maximal hypolipidemic effect.

Key words: Coronary heart disease, dyslipidemia, pravastatin, omega-3 polyunsaturated fatty acids, antioxidants, lipid peroxidation, platelet aggregation.

Широкомасштабными контролируемые исследованиями доказана высокая клиническая ценность статинов в лечении и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, обусловленных прогрессированием атеросклероза. Она обеспечивается их липид-снижающим действием, хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении [2,3,8].

В последние годы липид-снижающий эффект статинов дополнен обнаруженным антиатерогенным действием, связанным с влиянием на функцию эндотелия — ключевое звено важных физиологических и биологических процессов, таких как сокращение и расширение сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток, адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия моноцитов и регуляция гемостаза. Инактивируя макрофаги, статины уменьшают образование в них металлопротеиназ, разрыхляющих и дестабилизирующих атеросклеротическую бляшку.

Многоцентровые исследования: LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) показали благоприятное влияние статинов на первичные и вторичные конечные точки. В некоторых исследованиях установлено антикоагулянтное действие статинов: снижение уровня фибриногена, ингибирование аденозиндифосфат (АДФ)-зависимой агрегации тромбоцитов, однако следует отметить, что в исследованиях LIPID, CARE, WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) правастатин в дозе 40 мг назначался вместе с аспиринном.

Статины нормализуют липидный состав мембран клеток крови, угнетают продукцию тромбоксанов и уменьшают концентрацию первого ингибитора тканевого активатора плазминогена. Правастатин подавляет процесс тромбообразования [20].

При атеросклерозе происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах гепатоцитов, что сопровождается нарастанием гиперхолестеринемии (ГХС) вследствие подавления липопероксидами ферментативного катаболизма ХС. При этом в кровяное русло секретируются липопропротеиды, обогащенные продуктами ПОЛ. Появляются атерогенные модифицированные малоновым диальдегидом (МДА) липопропротеины низкой плотности (ЛНП) [4,17]. Накопление липопероксидов в стенке сосуда при атеросклерозе тормозит синтез простагландина I_2 и увеличивает опасность тромбозов [9,15].

В работах [7, 14, 18] показано, что статины, блокируя фермент гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), одновременно с биосинтезом ХС подавляют синтез убихинона Q10, являющегося мощным природным антиоксидантом. Подавление биосинтеза убихинона в тканях в процессе терапии статинами может иметь негативные последствия в виде уменьшения энергообеспечения кардиомиоцитов. Снижение содержания убихинона Q10 в ЛНП при лечении статинами было отмечено в клинических условиях [19]. Поэтому при терапии статинами существует высокая вероятность увеличения степени окислительной модификации ЛНП вследствие снижения содержания антиоксидантов, ответственных за защиту этих частиц от свободнорадикального окисления. С другой стороны, при атеросклерозе развивается дефицит полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), играющих защитную роль [13].

Цель этой работы — коррекция побочных реакций правастатина с помощью отечественного препарата — рыбного масла, содержащего 14% ω -3 ПНЖК с антиоксидантами, у больных ИБС с дислипидемией (ДЛП).

Данная комбинация препаратов была выбрана потому, что ранее в модельных опытах был получен синергизм действия липорастворимых

антиоксидантов α -токоферола и бензафлавина с ω -3 ПНЖК [12]. α -токоферол защищает от окисления мембранные ПНЖК, а бензафлавин (продолгованная форма рибофлавина) способен восстанавливать активную фенольную форму токоферола, тем самым увеличивая его антиоксидантную способность более чем в 2 раза [1, 10, 12].

Материалы и методы

В исследование включены 98 больных ИБС с ДЛП, которые получали различную терапию в течение 1 месяца и в зависимости от этого были поделены на три группы. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

В I группу вошли 35 больных ИБС — стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов в возрасте от 43 лет до 71 года. 27 из них в прошлом перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Давность перенесенного ИМ колебалась от 1 года до 10 лет. Восемь больных страдали артериальной гипертензией (АГ), 5 — нарушением жирового обмена II-III степени. Все больные I группы находились на диете № 10, получали препарат правастатин, в суточной дозе 20 мг (n=25) и 40 мг (n=10) в течение 1 месяца.

II группа состояла из 32 больных ИБС — стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 42 лет до 71 года. 20 из них в прошлом перенесли ИМ, у 12 пациентов имела место АГ, у 4 — нарушение жирового обмена II-III степени, у 2 больных — сахарный диабет 2 типа (СД-2) легкого течения. Все больные II группы в течение 1 месяца получали диету № 10, правастатин в суточной дозе 20 мг. Дополнительно им назначали рыбное масло, содержащее ω -3 ПНЖК в дозе 20 мл утром натощак, α -токоферол 20 мг и бензафлавин 80 мг в сутки.

III (контрольную) группу составил 31 больной ИБС в возрасте от 49 лет до 71 года, получавший диету № 10, базисную терапию нитратами и не принимавший исследуемых препаратов.

В исследование не включены лица: ранее принимавшие гиполлипидемические препараты; перенесшие ИМ

менее чем за 6 месяцев до начала исследования; с высокой АГ, диастолическое артериальное давление (ДАД) > 110 мм рт.ст.; с нарушением сердечного ритма — частыми полиморфными экстрасистолами, пароксизмами желудочковой тахикардии, с наличием искусственного водителя ритма; с выраженной недостаточностью кровообращения, III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); с инсультами (МИ) и транзиторной ишемией головного мозга; с диспротеинемией; заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический калькулезный холецистит, хронический гепатит); с заболеваниями кровеносных органов и злокачественными новообразованиями; с гипотиреозом и метаболическим синдромом (МС).

Больным наряду с клиническим обследованием проводились электрокардиография (ЭКГ) в покое и при велоэргометрии (ВЭМ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование. В сыворотке крови определялись: состав белка и его фракций, билирубин, печеночные ферменты — аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ШФ), мочевины, креатинин, электролиты.

Всем больным до и после лечения в сыворотке крови общепринятыми методами определялись общий ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), резистентность мембран эритроцитов (РМЭ) к гемолизу с диалуровой кислотой.

Для оценки гемостаза и фибринолиза использовались тесты агрегации тромбоцитов на агрегометре 2110, по методу Born. У всех больных исследовали уровень фибриногена, протромбиновый индекс, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Суточная потребность в нитроглицерине у больных составила 3-12 таблеток. Больные жаловались на боли в области сердца или за грудиной с иррадиацией в левую руку, у 23 пациентов развилась одышка, которая купировалась приемом нитратов и рассматривалась как эквивалент стенокардии. При биохимическом исследовании у больных всех трех групп были обнаружены заметные на-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных ИБС

Клинические данные		I группа (n=35)		II группа (n=32)		III группа (n=31)	
		м	ж	м	ж	м	ж
Пол		27	8	20	12	22	9
Средний возраст (годы)		56,1±3,2		56±3,3		60,1±3,5	
Средняя продолжительность стенокардии (годы)		12,4±2,7	11,4±1,9	13,1±2,8	12,9±2,5	11,8±2,1	12,1±2,2
Стенокардия	ФК II	14	6	9	7	14	7
	ФК III	13	2	11	5	8	2
ИМ в анамнезе		18	6	16	7	11	2
Мерцательная аритмия		2	1	2	0	2	1
Экстрасистолия	Наджелудочковая	0	1	0	0	3	2
	Желудочковая	3	1	5	2	4	1
АГ		4	4	8	4	9	3
Нитраты		27	8	20	12	22	9
Антагонисты кальция		4	4	8	4	9	3
Нарушения проводимости		6	2	2	0	3	1

Таблица 2

Средний уровень фракций липидов, продуктов ПОЛ, РМЭ к гемолизу под влиянием правастатина (I группа, n=35)

№ п/п	Показатель состава	До лечения	Через 1 месяц
1	ОХС, ммоль/л	8,34±0,46	6,09±0,29*
2	ХС ЛНП, ммоль/л	5,35±0,33	3,52±0,32*
3	ХС ЛОНП, ммоль/л	2,08±0,30	1,22±0,20*
4	ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,24	1,46±0,24*
5	ТГ, ммоль/л	3,03±0,22	2,14±0,19*
6	Первичные продукты ПОЛ, нмоль/мл	16,03±1,9	26,5±2,13*
7	Вторичные продукты ПОЛ, мг% · I ₂	59±5,0	78,66±5,5*
8	РМЭ, %	5,54±0,6	7,86±0,72*

Примечание: различия между данными до и после лечения достоверны * – p < 0,05.

рушения: ГХС, гипертриглицеридемия (ГТГ), снижение уровня ХС ЛВП, накопление продуктов ПОЛ, снижение РМЭ к гемолизу. У большинства больных выявлен Па, Пв, реже IV тип ГТГ по Фредриксону.

У больных I группы средние уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ были повышены и составили 8,34±0,46 ммоль/л, 5,35±0,33 ммоль/л и 3,03±0,22 ммоль/л соответственно, ХС ЛВП – 1,23±0,24 ммоль/л. Средние уровни первичных и вторичных продуктов ПОЛ у больных данной группы были также повышены и составили 16,03±1,9 нмоль/мл и 59,0±5,0 мг% I₂ соответственно; РМЭ к гемолизу была снижена 5,54±0,6% (таблица 2).

У больных II группы средние уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ были также повышены и составили 8,30±0,56 ммоль/л, 5,62±0,5 ммоль/л и 3,26±0,52 ммоль/л соответственно, ХС ЛВП – 0,96±0,07 ммоль/л. Средние уровни первичных и вторичных продуктов ПОЛ были повышены и составили 17,4±2,24 нмоль/мл и 64,97±6,96 мг% I₂ соответственно; РМЭ к гемолизу снижена – 5,93±0,88% (таблица 4).

У больных III (контрольной) группы наблюдались аналогичные изменения в содержании липидов и продуктов ПОЛ; средняя концентрация ОХС составила 7,2±0,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,56±0,43 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,08±0,13 ммоль/л, ТГ – 2,3±0,27 ммоль/л. Средний уровень первичных продуктов ПОЛ составил 15,7±1,9 нмоль/мл, вторичных продуктов ПОЛ – 57,0±8,56 мг% I₂, РМЭ к гемолизу в % – 5,7±0,72 (таблица 5).

Изучение показателей гемостаза позволило установить тенденцию к гиперкоагуляции: укорочение тромбинового времени, АЧТВ, повышение содержания протромбина и фибриногена по сравнению со здоровыми

(таблица 3 и 6). Степень и скорость агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ, были повышены по сравнению с таковой у здоровых лиц (таблица 4 и 7).

Результаты и обсуждение

Под влиянием лечения на фоне антиишемической (базисной) терапии (нитратами), больничного режима и диеты № 10 у больных всех трех групп улучшалось общее состояние: исчезли или стали реже приступы стенокардии и одышка, суточная потребность в нитроглицерине уменьшалась. В I группе снижение ФК стенокардии наблюдалось у 26 пациентов (74%) (p<0,05), во II группе – у 30 (93%) (p<0,05), в III группе – у 23 (74%) (p<0,05). Лечение больных всех групп переносили удовлетворительно. Только у 2 пациентов из I группы развилась аллергическая реакция в виде крапивницы.

Ослабление клинических симптомов ИБС сочеталось с изменениями биохимических показателей сыворотки крови. У больных I группы содержание атерогенных фракций липидов закономерно снижалось. Уровень ОХС достоверно снизился с 8,34±0,46 до 6,09±0,29 ммоль/л, ХС ЛНП – с 5,35±0,33 до 3,52±0,32 ммоль/л, ТГ – с 3,03±0,22 до 2,14 ±0,19

Таблица 3

Средний уровень показателей гемостаза, фибринолиза и трансаминаз у больных ИБС I группы (правастатин) (n=35)

№ п/п	Показатель состава	Правастатин	
		До лечения	Через 1 мес.
1	Фибриноген, г/л	4,96±0,90	4,36±0,60
2	Тромбиновое время, сек	14,60±1,0	14,60±0,80
3	АЧТВ, сек	31,30±2,03	30,90±1,9
4	Протромбин, %	101,60±4,00	98,57±3,00
5	Фибринолитическая активность, мин.	218,00±9,90	226,00±10,20
6	АСТ, ие	28,30±4,90	48,70±5,00*
7	АЛТ, ие	35,70±4,50	62,70±6,60*

Примечание: различия между данными до и после лечения достоверны * – p < 0,05.

Таблица 4

Показатели агрегации тромбоцитов в различных разведениях АДФ под влиянием правастатина у больных ИБС (I группа, n=30)

Доза АДФ	0,6 • 10 ⁻⁶ АДФ		1,25 • 10 ⁻⁶ АДФ		2,5 • 10 ⁻⁶ АДФ		5,0 • 10 ⁻⁶ АДФ	
	V	S	V	S	V	S	V	S
До	24,85±4,12	23,57±2,18	37,7±6,06	33,4±3,2	39,4±5,3	48,3±2,8	44,0±7,3	62,3±0,68
После	45,6±6,68*	42,50±4,5*	43,5±5,8	51,2±5,96*	46,0±6,27	55,6±3,2	48,6±5,3	66,6±3,6
% vs от исходного	83%	80%	15,3%	53%	16%	15%	10,4%	6%

Примечание: s – степень агрегации, v – скорость агрегации; * - p<0,05.

ммоль/л (p<0,05), при этом концентрация ХС ЛВП повысилась недостоверно с 1,23±0,24 до 1,46±0,24 (p>0,05). Однако накопление первичных продуктов ПОЛ достоверно увеличилось до 26,5±2,13 нмоль/мл, вторичных – МДА до 78,66±5,5 мг% I₂ (p<0,05). Заметно снизилась РМЭ: % гемолиза увеличился на фоне лечения до 7,86±0,72 % (таблица 2).

Показатели гемостаза и фибринолиза на фоне терапии правастатином изменились недостоверно (таблица 3).

Достоверным явилось усиление степени агрегации тромбоцитов при различных концентрациях АДФ. При дозе АДФ 0,6 • 10⁻⁶ скорость и степень максимальной агрегации повысились на 83% и 80% соответственно, по сравнению с исходными данными (таблица 4, рисунок 1).

Под влиянием правастатина изменилось состояние клеточных мембран, о чем свидетельствует увеличение показателей ферментов печени АСТ и АЛТ. В других обследуемых группах уровни трансаминаз до и после терапии не превысили норму.

Полученные результаты указывают на то, что под влиянием правастатина произошло накопление окисленных модифицированных липопротеинов, изменились проницаемость клеточных мембран эритроцитов и состояние тромбоцитарной активности.

В основе отмеченных негативных реакций, вероятно, лежит липопероксидация ПНЖК фосфолипидов клеточных и субклеточных мембран. Гидропероксиды ПНЖК ингибируют биосинтез антитромбогенного фактора простациклина. Подавление ключевого фермента синтеза ХС ГМГ-КоА-редуктазы привело к снижению образования антиоксидантов убинона Q10 и α-токоферола и уменьшению активности антиоксидантных ферментов, являющихся «ловушками» для липопероксидов ПНЖК и ХС ЛНП. Этот процесс усугубляется падением РМЭ к гемолизу, наблюдающимся ранее у больных под влиянием гипоксии, и интенсификацией процессов ПОЛ [6,16].

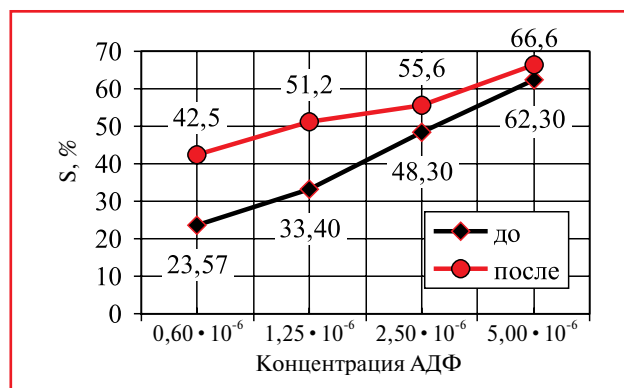


Рис. 1 Степень стимулированной АДФ агрегации тромбоцитов до и после лечения правастатином (p<0,05).

Таблица 5

Средний уровень фракций липидов, продуктов ПОЛ, РМЭ к гемолизу под влиянием правастатина, рыбного масла и антиоксидантов (II группа, n=32)

№ п/п	Показатель состава	До лечения	Через 1 месяц
1	ОХС, ммоль/л	8,3±0,56	6,14±0,39*
2	ХС ЛНП, ммоль/л	5,62±0,5	3,71±0,34*
3	ХС ЛОНП, ммоль/л	1,77±0,17	1,15±0,13*
4	ХС ЛВП, ммоль/л	0,96±0,07	1,36±0,12
5	ТГ, ммоль/л	3,26±0,52	1,78±0,24*
6	Первичные продукты ПОЛ, нмоль/мл	17,4±2,24	11,06±0,92*
7	Вторичные продукты ПОЛ, мг% I ₂	64,97±6,96	40,31±3,7*
8	РМЭ, %	5,93±0,88	3,36±0,46*

Примечание: различия между данными до и после лечения достоверны * – p<0,05.

Таблица 6

Средний уровень показателей гемостаза, фибринолиза и трансаминаз у больных ИБС II группы (рыбное масло, антиоксиданты и правастатин) (n=32)

№ п/п	Показатель состава	Комплекс препаратов	
		До лечения	Через 1 мес.
1	Фибриноген, г/л	5,33±0,59	3,35±0,32*
2	Тромбиновое время, сек	15,06±0,60	17,33±0,58*
3	АЧТВ, сек	29,64±1,60	33,06±1,75
4	Протромбин, %	101,80±2,75	97,40±2,68
5	ФА, мин.	220,00±11,60	179,00±9,31**
6	АСТ, уе	21,20±4,60	26,94±4,90
7	АЛТ, уе	28,90±4,10	29,80±4,10

Примечание: ФА – фибринолитическая активность; различия между данными до и после лечения достоверны * – $p < 0,01$,

** – $p < 0,02$.

Для коррекции обнаруженных негативных реакций при приеме правастатина был использован препарат рыбного масла (ω -3 ПНЖК) и антиоксиданты, назначаемые одновременно с правастатином.

Под влиянием лечения у больных II группы улучшились показатели липидного обмена: содержание ОХС достоверно снизилось с $8,3 \pm 0,56$ до $6,14 \pm 0,39$ ммоль/л, ХС ЛНП с $5,62 \pm 0,5$ до $3,71 \pm 0,34$ ммоль/л, ТГ с $3,26 \pm 0,52$ до $1,78 \pm 0,24$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация ХС ЛВП повысилась с $0,96 \pm 0,07$ до $1,36 \pm 0,12$ ммоль/л. Увеличилась РМЭ (% гемолиза снизился с $5,93 \pm 0,88$ до $3,36 \pm 0,46\%$) ($p < 0,05$). Закономерно снизилось содержание продуктов ПОЛ: первичных гидроперекисей до $11,06 \pm 0,92$ нмоль/мл, вторичных – МДА до $40,31 \pm 3,7$ мг% I_2 (таблица 5).

У этой группы больных достоверно улучшились показатели гемостаза, фибринолиза и агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ в различных концентрациях. Содержание фибриногена снизилось на 37,2% ($p < 0,01$), тромбиновое время увеличилось на 14,5% ($p < 0,01$), фибринолитическая активность (ФАК) повысилась. Уровень протромбина и АЧТВ изменились незначимо (таблица 6).

Скорость и степень максимальной АДФ-

стимулированной агрегации тромбоцитов под влиянием комбинации препаратов достоверно снижались. В дозе АДФ $0,6 \cdot 10^{-6}$ скорость и степень агрегации снизились на 62,5% и 52,2% соответственно (таблица 7, рисунок 2).

У больных II группы, получавших разные дозы правастатина (20 мг и 40 мг) совместно с рыбным маслом и антиоксидантами, существенные различия в изменениях изучаемых показателей отсутствовали.

В III группе больных, получавших только базисную терапию, все показатели, включая фракции липидов, продукты ПОЛ, РМЭ, параметры гемостаза и фибринолиза, агрегация тромбоцитов изменялись недостоверно (таблица 8).

Таким образом, комбинированное применение ω -3 ПНЖК, антиоксидантов и правастатина позволило нивелировать негативные эффекты: препятствовало усугублению процессов ПОЛ и нарушению функциональной активности тромбоцитов.

Благоприятное действие ω -3 ПНЖК на липидный обмен можно объяснить компенсацией внутриклеточного дефицита ПНЖК, имеющегося у всех больных ИБС, их мембраностабилизирующим действием, улучшением энергообеспечения миокарда [5,11,13].

Таблица 7

Показатели агрегации тромбоцитов в различных разведениях АДФ под влиянием комплекса препаратов правастатина, рыбного масла и антиоксидантов у больных ИБС (II группа, n=30)**

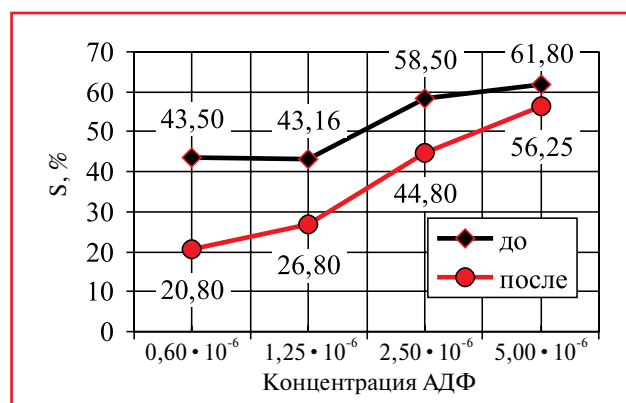
Доза АДФ	$0,6 \cdot 10^{-6}$ АДФ		$1,25 \cdot 10^{-6}$ АДФ		$2,5 \cdot 10^{-6}$ АДФ		$5,0 \cdot 10^{-6}$ АДФ	
	V	S	V	S	V	S	V	S
До	49,00±6,54	43,50±5,57	44,66±5,53	43,16±5,29	52,66±6,75	58,50±3,88	46,80±3,40	61,80±2,30
После	18,40±2,02*	20,80±1,33*	27,2±3,80*	26,8±1,58*	36,0±6,67	44,8±2,13*	33,6±8,50	56,25±4,02*
% vs от исходного	52,2%	52,2%	39,1%	38%	31,7%	23,4%	28,3%	9%

Примечание: s – степень агрегации, v – скорость агрегации; * – $p < 0,05$; ** – указано меньшее количество больных в группе (30, а не 32), т.к. по техническим причинам определение скорости и степени агрегации тромбоцитов удалось только у 30 пациентов.

Таблица 8

Средний уровень фракций липидов, продуктов ПОЛ, РМЭ при ИБС в контрольной III группе (n=31)

№ п/п	Показатель состава	Лечение	
		До лечения	Через 1 мес.
1	ОХС, ммоль/л	7,20±0,4	7,34±0,3
2	ХС ЛНП, ммоль/л	4,56±0,43	4,6±0,40
3	ХС ЛОНП, ммоль/л	1,55±0,17	1,53±0,20
4	ХС ЛВП, ммоль/л	1,08±0,13	1,09±0,10
5	ТГ, ммоль/л	2,30±0,27	2,30±0,25
6	Первичные продукты ПОЛ, нмоль/мл	15,70±1,9	14,95±1,65
7	Вторичные продукты ПОЛ, мг% I ₂	57,00±8,56	57,49±8,92
8	РМЭ, %	5,7±0,72	5,52±0,60

Примечание: Различия между данными до и после лечения недостоверны (p>0,05).**Рис. 2** Степень стимулированной АДФ агрегации тромбоцитов до и после лечения комбинацией рыбного масла с антиоксидантами и правастатином (p<0,05).

Заключение

Совместное применение правастатина, антиоксидантов и ω -3 ПНЖК положительно влияло на течение заболевания, позволяло уменьшить дозу правастатина. Степень выра-

женности гиполипидемического эффекта при комплексном применении препаратов оказалась значительно выше по сравнению с таковой у больных, лечившихся только правастатином. Предложенная комбинация препаратов обеспечивала нормализацию метаболизма липидов, жирных кислот, их перекисей, состояние клеточных мембран, микросом печени и кардиомиоцитов. Уменьшение дозы правастатина и применение недорогого отечественного препарата рыбного масла являются экономически выгодными.

С целью вторичной профилактики и лечения больных ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) с ДЛП рекомендовано комплексное применение правастатина, антиоксидантов (α -токоферола и бензафлавина) и ω -3 ПНЖК в указанных выше дозах, особенно лицам с высоким исходным уровнем липидов и липопероксидов. Пациентам пожилого возраста с умеренной ГЛП возможно назначение антиоксидантов в сочетании с ω -3 ПНЖК.

Литература

- Белая О.Л. Бензафлавин как антиоксидант в комплексной терапии ИБС. В кн.: Биоантиоксидант. Тр международ сим-поз. Тюмень 1997; 233-4.
- Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н., Аверков О.В. Нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов. Кардиология 1999; 39(8): 42-52.
- Грацианский Н.А. Два ключевых исследования эффективности статинов. Кардиология 1998; 38(3): 75-8.
- Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антиоксидантов. Кардиология 1998; 38(6): 4-19.
- Зыкова В.П., Перова Н.В., Калинин О.М. Исследование генерации in vitro тромбоксана А2 тромбоцитами у больных с впервые возникшей стенокардией под влиянием рыбной диеты. Кардиология 1990; 10: 24-8.
- Калмыкова В.И., Бурлакова Е.Б. Нарушение взаимосвязи между содержанием липидов и продуктов их перекисного окисления и пути коррекции при атеросклерозе коронарных артерий и инфаркте миокарда. Сов Мед 1982; 4: 3-7.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминная В.И. и др. Интенсификация in vivo свободнорадикального окисления липопротеинов низкой плотности в плазме крови больных ИБС при терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы правастатином и подавление липопероксидации убихиноном Q10. Бюлл эксперимент биол и мед 2000; 2: 176-9.
- Михайлов Н.А., Липовецкий Б.М., Константинов В.О. и др. Функциональная активность тромбоцитов у лиц с атерогенными гиперлипидемиями в процессе лечения ловастатином. Кардиология 1993; 10: 60-3.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва 1999; 464 с.
- Пименова Н.С., Иванова Р.А., Ильина О.Г. и др. Ингибирующие свойства бензоатов дигидрибофлафина и их смесей с α -токоферолом. Кинет и катализ 1990; 31(вып.1): 25-32.
- Погожева А.В., Сороковой К.В., Сергеева К.В. Изучение

- влияния рыбного масла «Эйковит» на клинико-биохимические и иммунные показатели у больных ИБС с семейной гиперлипидемией. Тр П-го Междунар Симп «Питание и здоровье: биологически активные добавки к пище». Москва 1996; 114-5.
12. Сторожок Н.М., Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Синергический эффект антиоксидантов и фосфолипидов при окислении природных липидов. *Вопр пит* 1990; 4: 53-8.
 13. Титов В.А. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. *Кардиология* 1998; 1: 43-9.
 14. Тихазе А.К. Свободнорадикальное окисление липидов при атеросклерозе и антиоксидантная корреляция нарушений метаболизма липопротеинов (клинико-экспериментальное исследование). Дисс докт биол наук. Москва 1999.
 15. Шатилин Л.В. Перекисное окисление липидов как механизм регуляции агрегационной активности тромбоцитов. *Кардиология* 1993; 10: 25-9.
 16. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques. Implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-33.
 17. Steinberg D. Oxidative modification of low-density-lipoproteins and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
 18. Stocker B, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protect human low-density-lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does α -tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1646-50.
 19. Palomaki A, Malminiemi K, Metsa-Ketela T. Enhanced oxidizability of Ubiquinol and α -tocopherol during lovastatin treatment. *Febs Lett* 1997; 410: 254-8.
 20. Lacoste L, Lam J. Comparative effect of pravastatine and simvastatin on platelet-thrombus formation in hypercholesterolemic coronary patients (abstract). *JACC* 1996; 27: 413.

Поступила 01/10-2003