

Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами

Оганов Р. Г., Чернова С. И., Горбачева В. Ю.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Гиперхолестеринемия (ГХС) и сосудистое воспаление являются основными мишенями терапевтического воздействия при атеросклерозе. В статье обсуждаются результаты проведенных исследований по изучению влияния нового класса физиологически активных веществ — полипиренилфосфатов и β -ситостероидов, на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов у больных с ГХС и низким, умеренным кардиоваскулярным риском. Применение полипиренилфосфатов и фитостероидов позволяет добиться статистически значимых измене-

ний липидного статуса и нормализации иммунологических и воспалительных показателей.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, нарушение липидных показателей, провоспалительные цитокины, полипиренилфосфаты, фитостероиды.

Поступила 29/05-2013

Принята к публикации 31/05-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 63-67

A new combination inhibits intestinal cholesterol absorption, suppresses endogenous cholesterol synthesis, and demonstrates anti-inflammatory and hepatoprotective effects

Oganov R. G., Chernova S. I., Gorbacheva V. Yu.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypercholesterolemia (HCH) and vascular inflammation are the main therapeutic targets in atherosclerosis. The paper discusses the results of the studies which have focussed on the effects of a new class of physiologically active substances (polyphenols and β -sitosterols) on lipid profile and pro-inflammatory cytokines in HCH patients with low to moderate cardiovascular risk. Polyphenol phosphates and phytosterols

could help to achieve significant changes in lipid profile and normalisation of immunologic parameters.

Key words: atherosclerosis, inflammation, dyslipidaemia, pro-inflammatory cytokines, polyphenol phosphates, phytosterols.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 63-67

В начале XX века экспериментальные исследования Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова дали основания утверждать, что без холестерина (ХС) нет атеросклероза. Во второй половине XX века во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям, первыми из которых были Фремингемское и Seven Countries study (7 стран) [1, 2], было показано, что без широкого распространения гиперхолестеринемии (ГХС) среди населения нет эпидемии заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Появление в клинической практике препаратов, эффективно снижающих уровень ХС крови, в первую очередь статинов, еще раз подтвердило большое значение ХС в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важность коррекции ГХС.

В настоящее время основным классом препаратов, широко используемых в клинической практике для коррекции ГХС, являются статины, возможности которых подробно освещены в международных [3] и отечественных [4] рекомендациях. Однако в реальной клинической практике они используются недостаточно, в неадекватных дозах и часто не приводят к достижению целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛНП) [5]. В подобных случаях рекомендуется увеличивать дозу статинов, что повышает риск побочных эффектов (ПЭ), или использовать комбинированную терапию, добавляя к статинам ингибитор кишечной абсорбции ХС. До настоящего времени в России был только один импортный препарат такого механизма действия — эзетимиб. Сегодня в России разработан и начал использоваться в клинической практике оригинальный комбинированный препарат, содержащий β -ситостерин и полипиренилфосфаты (СитоПрен[®], ООО ФАРМАПРЕН, Россия), который снижает всасывание ХС в кишечнике, подавляет синтез эндогенного ХС в организме и одновременно обладает противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами. Первые клинические исследования этого нового препарата дают основания предполагать, что он может найти свое место в коррекции умеренной ГХС, а также в комбинации со статинами. Полезными могут быть и его плеiotропные эффекты: гепатопротекторный, иммуномодулирующий и др.

Механизмы действия СитоПрена[®] обусловлены входящими в его состав компонентами. Полипиренилы или полиизопиренилоиды — это химические вещества,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (985) 211-46-81

e-mail: vctgor@yahoo.com

[Оганов Р. Г. — руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, главный научный сотрудник, Чернова С. И. — д.м.н., директор многопрофильного медицинского центра ООО «Медколлегия», г. Москва, Горбачева В. Ю.* — к.м.н., генеральный директор ООО «ФАРМАПРЕН»].

обладающие уникальной физиологической активностью, позволяющей оказывать многогранное воздействие на функционирование организма человека и млекопитающих как в норме, так и при патологии. Изопреноидные спирты имеют общую формулу и состоят из более чем 4 изопреновых звеньев, соединенных по принципу “голова к хвосту”. Полиизопреноиды присутствуют во всех живых организмах, от бактерий до человека. Длина цепи полипренолов может варьировать от 5 до 40 изопреновых звеньев, составляя для большинства организмов 10–20 изопреновых звеньев. Основным потенциальным источником полипренолов является древесная зелень хвойных растений. Функционально активными являются фосфорилированные формы полипренолов, которые составляют ~1% от суммы пренил-содержащих производных. Помимо полипренолов и их фосфатов в состав препарата входит родственный им стероидный спирт β -ситостерин, принадлежащий к классу фитостерина. Имеются многочисленные данные о том, что полиизопреноиды обладают выраженной противовоспалительной активностью, и их эффекты проявляются на различных звеньях воспалительного каскада [7–10].

На традиционной модели острого экссудативного воспаления — отеке лап крыс, индуцированном каррагинаном, полипренолы продемонстрировали противовоспалительную активность, незначительно уступающую препарату контроля индометацину.

На различных моделях *in vitro* и *in vivo* установлено, что полипренолы оказывают дозозависимое ингибирующее воздействие на активность 5- и 15-липоксигеназ (5-ЛПГ и 15-ЛПГ), основных ферментов липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, который приводит к образованию лейкотриенов, липоксинов и других биологически активных веществ, регулирующих воспалительные реакции. Фермент 5-ЛПГ катализирует первые два шага метаболизма арахидоновой кислоты в лейкотриены, тогда как липоксигены образуются из арахидоновой кислоты в результате последовательного действия двух липоксигеназ — 15-ЛПГ и 5-ЛПГ [6]. Лейкотриен В₄ и липоксин А₄ являются мощными факторами хемотаксиса; взаимодействуя с рецепторами, они стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и секрецию ими лизосомальных ферментов. Липоксигены, являясь одними из наиболее мощных провоспалительных агентов, обладают выраженным вазоактивным действием — стимулируют сужение коронарных артерий (КА), способствующее развитию ишемии миокарда даже в отсутствие атеросклеротического поражения КА. Липоксигены обладают выраженным тромбогенным потенциалом. Вызывая вторичное повреждение клеток и межклеточных структур, лейкотриены и липоксигены являются мощным фактором хронизации воспалительного ответа.

Доказано ингибирующее действие полиизопреноидов на активность 5-ЛПГ нейтрофилов периферической крови здоровых доноров. В суспензионной культуре достоверный ингибирующий эффект, оцениваемый по продукции лейкотриенов, отмечается уже при концентрации 5 мкг/мл. При изучении воздействия полипренолов на активность 15-ЛПГ было установлено, что при концентрации 80 мкг/мл активность фермента падает в 2 раза [6].

Выявлена способность полиизопреноидов выступать в качестве физиологического контррегулятора фактора ингибирования миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor, MIF) — важнейшего

провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в патогенезе системного воспалительного ответа. Он образуется активированными Т-клетками, предотвращает миграцию активированных макрофагов из области воспаления, таким образом, увеличивая популяцию макрофагов в этих участках. Поскольку макрофаги играют решающую роль в патогенезе атеросклеротического поражения, блокада MIF приводит к уменьшению выраженности воспалительного ответа и прогрессирования атеросклероза.

Контррегулирующее действие полипренилфосфатов на активность MIF доказана на многих моделях асептического и инфекционного воспаления. Введение инфицированным вирусом клещевого энцефалита мышам препарата на основе фосфорилированных полиизопреноидов привело к значительному подавлению продукции MIF. Интрацеребральное введение антител к MIF зараженным вирусом клещевого энцефалита мышам вызывало существенное снижение показателя летальности — до 26% по сравнению с контролем, и увеличение средней продолжительности жизни на 5,5 сут. Одновременное введение в мозг зараженных мышей MIF, препаратов на основе полипренолов и антител к MIF предотвращало MIF-индуцированное утяжеление течения клещевого энцефалита [6].

Вторым важным для коррекции ГХС механизмом является воздействие полипренолов на синтез эндогенного ХС. Сигнал, поступающий после взаимодействия полипренилфосфата с одним из основных рецепторов врожденного иммунитета т.н. Toll-подобным рецептором (TLR 2/4), через адапторный белок миелоидной дифференцировки (MyD88) вызывает активацию транскрипционного интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF3), что обеспечивает синтез интерферонов I типа и активацию интерферон-индуцированных генов. Интерферон после взаимодействия с рецепторами IFNRI вызывает подавление стерол-регулирующего транскрипционного фактора 2 (SREBP2), а это основной регулятор цикла мевалоновой кислоты, приводящий к продукции ранних предшественников полипренолов — гераниола, фарнезола и геранилгераниола. Из фарнезола образуется затем сквален, который служит основным предшественником ХС. Таким образом, подавление SREBP2 приводит, в конечном счете, к подавлению синтеза ХС.

Включение в состав препарата СитоПрен® β -ситостерина, принадлежащего к классу фитостерина, обеспечивает препарату еще один механизм действия. ХС всасывается в кишечнике в виде мицелл с солями желчных кислот и фосфолипидами (ФЛ). Растительные стеринны конкурируют с ХС за пространство внутри мицелл, снижая количество всасываемого в кишечнике ХС.

В 2011г Европейскими обществами кардиологов (ESC) и атеросклероза (EAS) в терапии дислипидемий (ДЛП) рекомендовано применение фитостерина пациентам с повышенным уровнем ОХС и ЛНП, у которых общий риск развития ССЗ пока не предполагает использования специфических лекарственных препаратов, снижающих уровень ХС крови, а также пациентам высокого и очень высокого риска, которым необходимо использование комбинации липид-снижающих препаратов.

Первый препарат на основе полипренилфосфатов и β -ситостерина СитоПрен® разработан в НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф. Гамалеи. К настоящему времени закончено несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности

применения препарата у больных с нарушениями липидного обмена.

В «Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины» проведено открытое, рандомизированное, проспективное исследование по изучению влияния препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра у больных ГХС без клинических проявлений атеросклероза. В исследование были включены 40 пациентов с низким и средним кардиоваскулярным риском (суммарный риск пациентов по шкале SCORE составил 1–4%) в возрасте 50–55 лет, с уровнем ОХС >5,0 ммоль/л и ХС ЛНП >3,0 ммоль/л. Из исследования исключались больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими клиническими проявлениями атеросклероза, симптоматической артериальной гипертензией (АГ), с активными заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом (СД), вторичными ДЛП, бронхиальной астмой, ССЗ, требующими постоянной терапии.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы (гр.) по 20 больных. Пациенты обеих гр. были сопоставимы по основным исходным характеристикам: липидным показателям, индексу массы тела, уровню артериального давления. Больные основной гр. (ОГ) принимали СитоПрен® в дозе 260 мг (2 таблетки 1 раз в сут.) в течение 3 мес. Пациенты контрольной гр. (ГК) находились только на низкожировой диете в течение этого же периода времени. При необходимости, пациенты с повышенным АД получали антигипертензивную терапию (АГТ).

Оценка липидных показателей: ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов

(ТГ), а также общие врачебные исследования проводились в начале исследования, через 4 и 12 нед. Контроль безопасности СитоПрена® проводился определением печеночных ферментов: аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ и АЛТ) в начале и после завершения исследования.

После приема препарата СитоПрен® в течение 12 нед. у больных ОГ выявлено достоверное снижение ОХС и ХС ЛНП. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,8 \pm 0,32$ ммоль/л, после лечения — $5,3 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний уровень ХС ЛНП до лечения — $3,6 \pm 0,26$ ммоль/л, после лечения — $3,3 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,001$). По другим липидным показателям (ТГ и ХС ЛВП) достоверных различий не получено. В результате отмечено существенное снижение суммарного риска от 4% до 3,1%.

В ГК динамики липидных показателей не отмечено. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,7 \pm 0,39$ ммоль/л, после лечения $5,6 \pm 0,42$ ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6 \pm 0,21$ ммоль/л и не изменился после лечения.

Установлена хорошая переносимость и безопасность применения СитоПрена®. В ходе исследования не выявлено динамики печеночных ферментов. Уровень АСТ до лечения в ОГ составил $28,4 \pm 6,54$, после лечения — $29,5 \pm 5,56$. Соответствующие значения АЛТ составили $32,3 \pm 7,38$ до лечения и $33,9 \pm 5,65$ после завершения исследования, соответственно.

Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность и безопасность препарата СитоПрен® у больных ГХС с низким и средним кардиоваскулярным

СитоПрен® полипренилфосфаты + бета-ситостерин

Оригинальная комбинация для профилактики, ранней и комплексной терапии атеросклероза

СитоПрен® эффективен в профилактике и терапии атеросклероза:

- При повышенном уровне холестерина и липидов крови, при котором риск развития сердечно-сосудистых заболеваний не предполагает использование гиполипидемических препаратов
- При умеренно повышенном суммарном кардиоваскулярном риске, в том числе, при нормальном уровне липидов крови, при котором не предполагается использование гиполипидемических препаратов
- В комбинации с другими гиполипидемическими средствами с целью дополнительного снижения липидных показателей (холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина)

Полная информация содержится в инструкции по препарату.
Свидетельство о гос. регистрации №77.99.11.003.E.001919.01.12 от 13.01.2012 г.

ООО «ФАРМАПРЕН»
127055, г. Москва, ул. Лесная д.43. Тел.: (499)978-72-02

ФАРМАПРЕН

2 таблетки 1 – 2 раза в день
не менее 3-х месяцев



Подавляет синтез холестерина в организме

Препятствует всасыванию холестерина в кишечнике

Снимает воспаление в эндотелии сосудистой стенки

Обладает гепатопротекторными свойствами

Узнайте больше о СитоПрене® на

www.sitopren.ru

Влияние препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β

Показатели липидного спектра и провоспалительные цитокины	Исходные данные	Через 4 нед.	Через 12 нед.
	M±m	M±m	M±m
ОХС, ммоль/л	6,23±0,14	6,04±0,34	5,51±0,17*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,56±0,47	4,27±0,26	4,08±0,28*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,64	1,13±0,49	1,18±0,23*
ТГ, ммоль/л	3,75±0,21	3,56±0,24	3,34±0,54*
КА	3,68±0,24	3,46±0,31	3,32±0,32*
ИЛ-1β, пг/мл	9,89±1,45	7,85±1,73	8,03±0,71*
ИЛ-6, пг/мл	14,22±1,38	13,17±1,43	11,92±0,25*
ФНО-α, пг/мл	18,73±2,19	16,89±1,47	14,27±0,42*

Примечание: * – различие при $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

риском. Установлено достоверные снижения двух важнейших показателей липидного обмена — ОХС и ХС ЛНП.

В ходе открытого, несравнительного, проспективно-го, постмаркетингового наблюдательного исследования на базе многопрофильного медицинского центра «Диамед-клиник» доказано положительное влияние препарата СитоПрен® не только на показатели липидного профиля, но и на динамику провоспалительных медиаторов. Провоспалительные цитокины интерлейкин 1β (ИЛ-1β), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) являются ключевыми в системе иммунных и воспалительных реакций в очаге атеросклеротического поражения, поэтому изменение уровней этих цитокинов может служить интегральным показателем уменьшения выраженности воспалительной реакции и эффективности проводимого лечения.

В исследование были включены 30 больных с ГХС, из них 17 (56,6%) женщин и 13 (43,3%) мужчин, средний возраст — $42 \pm 3,1$ года. Из них у 22 (73,3%) выявлены метаболические нарушения различной степени выраженности, у 19 (62%) — АГ 1–2 степени (ст.), у 11 (36%) больных — атеросклеротическое поражение магистральных артерий шеи без клинических проявлений. Все пациенты получали в качестве монотерапии препарат СитоПрен® в течение 12 нед. в дозе 260 мг (2 таблетки) 1 раз в сут. Больным АГ назначалась АГТ в соответствующих дозировках. Динамику показателей липидов и уровня цитокинов изучали через 4 и 12 нед. от момента включения в исследование.

В таблице 1 представлены результаты изучения влияния препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α.

При изучении взаимосвязи липидных показателей с уровнем провоспалительных цитокинов выявлена положительная корреляция между ФНО-α, ИЛ-1β и ОХС ($r=0,45$; $r=0,41$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и ХС ЛНП ($r=0,51$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и коэффициент атерогенности (КА) ($r=0,49$; $p < 0,001$).

Изучены взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов с количественными характеристиками

атеросклеротического процесса, определенными при дуплексном исследовании брахиоцефальных артерий. Обнаружена прямая корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и содержанием ИЛ-6 ($r=0,43$; $p < 0,001$), суммарной площадью атеросклеротического поражения и содержанием ИЛ-6 ($r=0,65$; $p < 0,001$) и ФНО-α ($r=0,58$; $p < 0,001$). Выявленные статистически значимые корреляционные зависимости между уровнем провоспалительных цитокинов, липидными показателями и количественными характеристиками атеросклеротического поражения указывают на наличие взаимосвязи между этими процессами. Пациенты с ГХС, имеющие повышенное содержание провоспалительных цитокинов, при наличии даже гемодинамически незначимых форм каротидного атеросклероза, возможно, нуждаются в патогенетически обоснованном применении препаратов с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Таким образом, к 12 нед. непрерывной фармакотерапии препаратом СитоПрен® произошло достоверное снижение уровня ОХС на 11,4%, ТГ на 10,9% и ЛНП на 10,6% ($p < 0,001$). Количество ЛПВ повысилось на 6,2%. КА снизился на 9,7% ($p < 0,05$). Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α достоверно уменьшилось к 12 нед. терапии на 18,8%, 16,2% и 23,8% соответственно ($p < 0,001$). Нежелательных ПЭ в ходе проводимого исследования не выявлено.

Подводя итог результатам исследований применения препарата СитоПрен® у больных с ГХС с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, можно констатировать, что препарат отличается хорошей эффективностью и профилем безопасности. СитоПрен® оказывает отчетливое влияние на показатели липидного спектра, а достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов свидетельствует о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте СитоПрена®. Это позволяет рекомендовать его как средство, воздействующее на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования атеросклероза — сосудистое воспаление и ГХС.

Литература

- Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, MA: Harvard Univ Pr; 1980.
- Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. Semm total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries study. JAMA 1995; 274: 131–6.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. The Task Force of the management of dyslipidemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Society of Atherosclerosis (EAS). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012. Add № 1. Russian (Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; приложение № 1).
4. Diagnosis and treatment of dyslipidemia in the prevention and management of atherosclerosis. Russian Recommendations, V Revision. Moscow 2012. Russian *Cardiologica J* 2012; 4 (96). Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва 2012 год. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96). Приложение 1).
 5. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 70–8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 70–8).
 6. Kozhevnikova TN, Ozherelkov SV, Zvartcev RV, et al. Studies on the role of macrophage migration inhibition factor (MIF) in experimental flavivirus infection in mice. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal* 2008; 2 (11) N2–3: 250. Russian (Кожевникова Т.Н., Ожерелков С.В., Зварцев Р.В. и др. Изучение роли фактора ингибции миграции макрофагов (MIF) при экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей. *Российский иммунологический ж* 2008; 2 (11) N2–3: 250).
 7. Sanin AV, Ganshina IV, Sudyina GF, et al. Phosphorylated polyprenols — a new class of compound with anti-inflammatory and broncholytic activity. *Infection and Immunity* 2011; 1 (4): 355–60. Russian (Санин А.В., Ганшина И.В., Судына Г.Ф. и др. Фосфорилированные полипренолы — новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет* 2011; 1 (4): 355–60).
 8. Matvienko O, Lewis D, Swanson M, et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 57–64.
 9. Chojnacki T, Dallner G. The biological role of dolichol. *Biochem J* 1988; 251 (1): 1–9.
 10. Marcuzzi A. Natural Isoprenoids are Able to Reduce Inflammation in a Mouse Model of Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatric Research: August* 2008; Vol 64 — Issue 2: 177–82.