Влияние комбинированной терапии аторвастатином и полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами на показатели липидного обмена, уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и тромбоксана

Г.Ф. Пиксина, Ю.А. Шувалова, В.И. Каминная, Ю.В. Доценко, В.Н. Титов, В.В. Кухарчук, А.И. Каминный*

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий». Москва, Россия

Effects of combined therapy with atorvastatin and polyunsaturated omega-3 fatty acids on lipid profile, lipoprotein-associated phospholipase A2 and thromboxane

G.F. Piksina, Yu.A. Shuvalova, V.I. Kaminnaya, Yu.V. Dotsenko, V.N. Titov, V.V. Kukharchuk, A.I. Kaminsky*

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние комбинированной терапии аторвастатином и полиненасыщенными ω -3 жирными кислотами (ω -3 ПНЖК) на показатели липидного профиля, уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Лп-ФЛА2) и тромбоксана B2.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которых рандомизировали на две группы (гр.): I гр. (n=29) получала монотерапию аторвастатином, II гр. (n=31) — комбинированную терапию аторвастатином 10 мг/сут. + ω -3 ПНЖК 1 г/сут. Исходно, через 12 и 24 нед. у всех пациентов определяли показатели липидного профиля, уровень (количество) Лп-ФЛА2 в сыворотке и содержание тромбоксана B2 в плазме крови.

Результаты. Добавление ω -3 ПНЖК к терапии аторвастатином не влияет на гиполлипемический эффект последнего, за исключением более выраженного снижения уровня ТГ на 32 % во II гр по сравнению с исходным значением (p=0,001). На фоне лечения в течение 6 мес. в обеих гр. наблюдалось достоверное снижение уровня Лп-ФЛА2: на 33 % в I гр. и на 34 % во II гр. (p=0,002 для обеих гр.). Уровень тромбоксана B2 снизился на 26 % (p=0,07) в I гр. vs 62 % (p=0,02) во II гр по сравнению с исходными значениями.

Заключение. Комбинированная терапия аторвастатином + ω -3 ПНЖК наряду с уменьшением уровня атерогенных липопротеидов и содержания Лп-ФЛА2 приводит к снижению уровня тромбоксана B2, что, вероятно, позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, тромбоксан.

Aim. To study the effects of the combined therapy with atorvastatin and polyunsaturated omega-3 fatty acids (omega-3 PUFA) on lipid profile, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA (2)), and thromboxane B2.

Material and methods. The study included 60 patients with coronary heart disease (CHD), randomised into two groups: Group I (n=29) receiving atorvastatin monotherapy; and Group II (n=31) receiving combined therapy with atorvastatin (10 mg/d) and omega-3 PUFA (1 g/d). At baseline, 12 and 24 weeks later, all participants underwent the assessment of lipid profile, serum levels of Lp-PLA (2), and plasma levels of thromboxane B2.

Results. Adding omega-3 PUFA to atorvastatin therapy did not change the lipid-lowering action of the latter, with an exception of a greater triglyceride level reduction (-32 %; p=0,001 vs. the baseline). In both groups, six-month therapy was associated with a significant decrease in Lp-PLA (2) level (-33 % and -34 % for monotherapy and

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495)414-63-48

Факс: (495)414-67-97

e-mail: akam67@gambler.ru

[Пиксина Г.Ф. — аспирантка отдела проблем атеросклероза, Шувалова Ю.А. — м.н.с. отдела, Каминная В.И. — м.н.с. отдела, Доценко Ю.В. — м.н.с. отдела, Титов В.Н. — руководитель лаборатории клинической биохимии обмена липидов, Кухарчук В.В. — руководитель отдела проблем атеросклероза, Каминный А.И. (*контактное лицо) — с.н.с. отдела].

combined therapy groups, respectively; $p=0,002$ for both comparisons). Thromboxane B2 concentration decreased by 26 % ($p=0,07$) in Group I and by 62 % in Group II ($p=0,02$), compared to baseline levels.

Conclusion. Combined therapy with atorvastatin and omega-3 PUFA was associated with decreased levels of atherogenic lipoproteins, Lp-PLA (2) and thromboxane B2, which can result in cardiovascular risk reduction.

Key words: Omega-3 polyunsaturated fatty acids, lipoprotein-associated phospholipase A2, thromboxane.

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает одно из ведущих мест в структуре общей смертности (ОС). Адекватная гиполипидемическая терапия является основой первичной и вторичной профилактики ССЗ. Но не все гиполипидемические препараты способны одинаково воздействовать на показатели ССЗ и смертности. Мета-анализ 97 исследований, включающий 137140 пациентов в группе (гр.) воздействия и 138976 пациентов в контрольной гр. (ГК) показал, что из большого количества гиполипидемических препаратов, таких как статины, фибраты, ионообменные смолы, никотиновая кислота и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), только статины и ω -3 ПНЖК достоверно уменьшают смертность от ССЗ и ОС [1]. Определенный интерес представляет изучение комбинированного лечения этими препаратами с оценкой их гиполипидемической эффективности в сочетании с определением уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и содержания эйкозаноида тромбосана В2 — факторов способных оказывать определенное влияние на частоту сердечно-сосудистых событий (ССС). Если накопленные знания точно определили важное место тромбосана и гиперлипидемии (ГЛП) в развитии и прогрессировании атеросклероза и связанных с ним осложнений, то роль Лп-ФЛА2 и ее связь с сердечно-сосудистой смертностью стала проявляться сравнительно недавно [2]. Поэтому цель настоящего исследования заключалась в оценке влияния комбинированной терапии аторвастатином и ω -3 ПНЖК на эти показатели.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования

В исследовании участвовали пациенты мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) и умеренной ГЛП. В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом, перенесенными менее чем 1 год до начала исследования, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости, семейными формами гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемией, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, печеночной и почечной недостаточностью.

Больные получали стандартную антиангинальную и антиагрегантную терапию.

Пациентов рандомизировали на две гр.: I гр. монотерапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут. и II гр. комбинированной терапии аторвастатином 10 мг/сут. + ω -3 ПНЖК 1 г/сут. Исходно, через 12 и 24 нед. у всех пациентов определяли показатели липидного профиля, уровень Лп-ФЛА2 в сыворотке крови и содержание тромбосана

В2 в плазме крови.

Биохимические методы исследования

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) сыворотки крови определяли ферментативным способом на биохимическом анализаторе "ARCHITECT" фирмы "Abbott" (США). Результаты выражали в ммоль/л. Тромбосан В2 определяли в плазме крови иммуноферментным анализом с использованием наборов Assay designs с предварительной экстракцией, результаты выражали в пг/мл. Лп-ФЛА2 оценивали в сыворотке крови количественным способом турбометрическим методом с использованием двух высокоспецифичных моноклональных антител на биохимическом анализаторе Architect-C 8000 Abbott (США). Результаты выражали в нг/мл.

Статистический анализ

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0. При сравнении гр. по количественному признаку использовали параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Манна-Уитни и тест Вилкоксона) методы. При сравнении гр. по качественному признаку использовался точный критерий Фишера. Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$), имеющие распределение признака отличное от нормального — в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Med; (LQ; HQ)$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, средний возраст $55,6 \pm 7$ лет, которые были рандомизированы на две гр. Пациенты I гр. ($n=29$) получали монотерапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут., пациенты II гр. ($n=31$) — комбинированную терапию аторвастатином 10 мг/сут. + ω -3 ПНЖК 1 г/сут. Исходно по основным клиническим параметрам гр не имели статистически достоверных различий: средний возраст в I гр. составил $54,9 \pm 8,42$ года, а во II гр. — $56,3 \pm 6,12$ года ($p=0,52$); в I гр. 18 больных имели в анамнезе перенесенный ИМ vs 23 — во II гр. ($p=0,41$); артериальная гипертония (АГ) наблюдалась у 24 больных в I гр. и у 27 во II гр. ($p=0,64$).

Обе гр. были сопоставимы по параметрам липидного обмена: уровень ОХС в I гр. составлял $5,85 (5,7-6,2)$ ммоль/л vs $6,09 (5,67-7,0)$ ммоль/л во II гр.; ХС ЛНП — $2,76 (2,11-3,28)$ ммоль/л vs $3,02 (2,65-4,57)$ ммоль/л; ХС ЛВП $1,09 \pm 0,25$ ммоль/л vs $1,07 \pm 0,23$ ммоль/л; ТГ $1,7 (1,38-2,58)$ ммоль/л vs $2,26 (1,47-3,04)$ ммоль/л, соответственно. Достоверные различия между гр. отсутствовали по

Таблица 1

Сравнение биохимических показателей в группах монотерапии и комбинированной терапии.

Показатель	Монотерапия, I гр.	Комбинированная терапия, II гр.	p
ОХС (ммоль/л)			
Исходно	5,85 (5,7 — 6,2)	6,09 (5,67 — 7,0)	0,35
12 нед.	4,4 (3,9 — 5,4)	4,96 (4,5 — 5,4)	0,17
24 нед.	4,3 (3,9 — 4,9)	4,8 (3,83 — 5,37)	0,24
ТГ (ммоль/л)			
Исходно	1,7 (1,38 — 2,58)	2,26 (1,47 — 3,04)	0,19
12 нед.	1,22 (0,89 — 1,74)	1,36 (1,14 — 2,18)	0,18
24 нед.	1,44 (1,02 — 1,7)	1,54 (1,04 — 2,06)	0,49
ХС ЛНП (ммоль/л)			
Исходно	2,76 (2,11 — 3,28)	3,02 (2,65 — 4,57)	0,2
12 нед.	2,4 (2,14 — 3,18)	2,72 (2,22 — 3,35)	0,36
24 нед.	2,24 (1,93 — 3,2)	2,42 (2,14 — 3,3)	0,48
ХС ЛВП (ммоль/л)			
Исходно	1,09 ± 0,25	1,07 ± 0,23	0,67
12 нед.	1,27 ± 0,26	1,14 ± 0,29	0,087
24 нед.	1,23 ± 0,27	1,2 ± 0,3	0,71
Фосфолипаза (нг/мл)			
Исходно	441 (305 — 700)	422 (355 — 650)	0,93
12 нед.	260 (187 — 419)	334 (244 — 430)	0,3
24 нед.	294 (191 — 347)	280 (203 — 403)	0,87
Тромбоксан (пг/мл)			
Исходно	132 (85 — 254)	178 (109 — 227)	0,56
12 нед.	102 (62 — 220)	83 (51 — 115)	0,11
24 нед.	90 (60 — 123)	67 (42 — 121)	0,18

Таблица 2

Сравнение биохимических показателей в группе монотерапии исходно, через 12 и 24 нед.

Показатель	исходно	12 нед.	24 нед.	p ₁₋₂	p ₁₋₃
ОХС (ммоль/л)	5,85 (5,7 — 6,2)	4,4 (3,9 — 5,4)	4,3 (3,9 — 4,9)	0,001	0,001
ТГ (ммоль/л)	1,7 (1,38 — 2,58)	1,22 (0,89 — 1,74)	1,44 (1,02 — 1,7)	0,004	0,046
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,76 (2,11 — 3,28)	2,4 (2,14 — 3,18)	2,24 (1,93 — 3,2)	0,073	0,032
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,09 ± 0,25	1,27 ± 0,26	1,23 ± 0,27	0,02	0,02
Фосфолипаза (нг/мл)	441 (305 — 700)	260 (187 — 419)	294 (191 — 347)	0,001	0,002
Тромбоксан (пг/мл)	132 (85 — 254)	102 (62 — 220)	97 (60 — 123)	0,17	0,073

Примечание: p₁₋₂ — уровень достоверности при сравнении показателя исходно и через 12 нед; p₁₋₃ — уровень достоверности при сравнении показателя исходно и через 24 нед.

Таблица 3

Сравнение биохимических показателей в группе комбинированной терапии исходно, через 12 и 24 нед.

Показатель	исходно	12 нед.	24 нед.	p ₁₋₂	p ₁₋₃
ОХС (ммоль/л)	6,09 (5,67 — 7,0)	4,96 (4,5 — 5,4)	4,8 (3,83 — 5,37)	0,004	0,001
ТГ (ммоль/л)	2,26 (1,47 — 3,04)	1,36 (1,14 — 2,18)	1,54 (1,04 — 2,06)	0,0006	0,001
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,02 (2,65 — 4,57)	2,72 (2,22 — 3,35)	2,42 (2,14 — 3,3)	0,01	0,001
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,07 ± 0,23	1,14 ± 0,29	1,2 ± 0,3	0,032	0,003
Фосфолипаза (нг/мл)	422 (355 — 650)	334 (244 — 430)	280 (203 — 403)	0,003	0,0017
Тромбоксан (пг/мл)	178 (109 — 227)	83 (51 — 115)	67 (42 — 121)	0,03	0,02

Примечание: p₁₋₂ — уровень достоверности при сравнении показателя исходно и через 12 нед; p₁₋₃ — уровень достоверности при сравнении показателя исходно и через 24 нед.

содержанию Лп-ФЛА2 в сыворотке и тромбоксана В2 в плазме крови (таблица 1).

В результате лечения в течение 6 мес. уровень ОХС достоверно снизился в среднем на 25 % в I гр. и на 20 % во II гр.; уровень ХС ЛНП снизился на 19 % в

I гр. и на 20 % во II гр.; уровень ТГ снизился на 15 % в I гр. и на 32 % во II гр. (таблицы 2, 3). Уровень ХС ЛВП достоверно повысился в обеих гр. (13 % и 12 % соответственно). Таким образом, добавление ω-3 ПНЖК к лечению аторвастатином не влияет на гипополидеми-

ческий эффект последнего. Более выраженный гипотриглицеридемический эффект (32 % vs 15 %) при добавлении даже такой сравнительно небольшой дозы ω -3 ПНЖК, как 1 г/сут., не достиг статистической достоверности из-за относительно небольшого количества обследуемых. Полученные результаты согласуются с полученными ранее данными о способности ω -3 ПНЖК воздействовать на содержание ТГ. Установлено, что ежедневный прием 1 г эйкозопентаеновой (ЕРА) и докозгексаеновой (ДНА) кислот (или выше) снижает уровень ТГ в плазме крови [3].

На фоне лечения в течение 6 мес. в обеих гр. наблюдалось достоверное снижение уровня Лп-ФЛА2: на 33 % в I гр. и на 34 % во II гр. ($p=0,002$ для обеих гр.). Достоверное снижение этого показателя, несомненно, имеет большое значение, т. к. повышенный уровень Лп-ФЛА2 ассоциирован с высоким риском развития ССС и их осложнений [4]. В исследовании The Rancho Bernardo Study с участием 1077 пациентов без ИБС и периодом наблюдения $\sim$ 16 лет, была показана взаимосвязь различной степени повышения Лп-ФЛА2 с риском развития в дальнейшем ИМ, появлением стенокардии и необходимости в коронарной реваскуляризации. В этом исследовании было показано, что наименьший уровень Лп-ФЛА2 был у пациентов без развившейся в дальнейшем ИБС, а значения Лп-ФЛА2 в наивысших квартилях строго ассоциировались с развитием ИБС и являлись независимым предиктором фатальных и нефатальных ССС [5]. В свою очередь, исследование West of Scotland Coronary Prevention Study показало, что Лп-ФЛА2 может служить независимым предиктором риска ССЗ, т. е. независимым от других факторов риска (ФР), в т.ч. и от С-реактивного белка (СРБ) [6].

Лп-ФЛА2 является специфическим маркером сосудистого воспаления, на который в отличие от СРБ не влияет системное воспаление и ожирение. Этот энзим является частью фосфолипазы А2 и продуцируется моноцитами, Т-лимфоцитами и тучными клетка-

ми [7]. В плазме 80 % ее связано с ЛНП, а оставшиеся 20 % с ЛВП и липопротеидами очень низкой плотности [8]. Таким образом, становится понятным, что именно гипотриглицеридемический эффект аторвастатина привел к снижению уровня Лп-ФЛА2, и положительное влияние статинов на выживаемость пациентов с ИБС может быть связано, в т.ч. и с этим эффектом.

Что касается тромбосана В2, то уровень его снижения составил 62 % во II гр. по сравнению с исходным значением, а в I гр. наблюдаемое снижение на 26 % не достигло статистической значимости. Полученные результаты согласуются с данными о способности ω -3 ПНЖК потенцировать уменьшение уровня тромбосана В2, являющегося продуктом распада тромбосана А2. Это происходит из-за снижения встраивания предшественников арахидоновой кислоты (ω -6 ПНЖК) в фосфолипиды (ФЛ) мембраны клеток, т. к. ЕРА и ДНА конкурируют с ними за место в клеточной мембране [9]. В результате этих процессов, под воздействием циклооксигеназы образуется больше метаболитов ω -3 ПНЖК, т. е. простагландинов 3-ей серии, вместо простагландинов 2-ой серии, являющихся метаболитами арахидоновой кислоты. Тромбосан А2 является мощным вазоконстриктором и стимулятором агрегации тромбоцитов. Добавление к терапии ЕРА и ДНА приводит к снижению продукции тромбосана А2 и увеличивает уровень тромбосана А3, обладающего более слабыми способностями к агрегации тромбоцитов и слабым вазоконстрикторным эффектом [10]. Таким образом, изменяя соотношение ω -6 и ω -3 ПНЖК в клеточной мембране, можно влиять на тромбообразование и вазоконстрикцию.

Заключение

Комбинированная терапия аторвастатином + ω -3 ПНЖК наряду с уменьшением уровня атерогенных липопротеидов и содержания Лп-ФЛА2 приводит к снижению уровня тромбосана В2, что, вероятно, позволяет снизить риск развития ССС.

Литература

1. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. Arch Intern Med 2005; 165: 725-30.
2. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. N Engl J Med 2000; 343: 1148-55.
3. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65: 164S-54.
4. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association Between Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Mayo Clin Proc 2007; 82(2): 159-65.
5. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is an Independent Predictor of Incident Coronary Heart Disease in an Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study. JACC 2008; 51: 913-9.
6. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. N Engl J Med 2000; 343: 1148-55.
7. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al. Cellular source (s) of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. Biochem Biophys Res Commun 1999; 261: 511-4.
8. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2000; 150: 413-9.
9. Duda MK, O'shea KM, Tintinu A, et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. Cardiovascular Res 2009; 81: 319-27.
10. Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. Exp Biol Med 2008; 233: 674-88.

Поступила 17/05-2010