

14. Wellen K., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, No. 5. P. 1111–1119.
15. Yermak I.M., Khotimchenko Yu.S. Chemical properties, biological activities and applications of carrageenan from red algae, *Recent Advances in Marine Biotechnology* (Fingerman M., Nagabhushanam R. eds). USA–UK: Sci. Publ. Inc., 2003. Vol. 9, P. 207–255.

Поступила в редакцию 27.05.2011.

RED ALGAE POLYSACCHARIDE-BASED ADDITIVE AND LIPID EXCHANGE OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

E.V. Sokolova¹, T.B. Ivanova², S.P. Kryzhanovskiy², L.N. Bogdanovich², A.O. Barabanova¹, I.M. Ermak¹

¹Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences (159 100 Year Anniversary of Vladivostok Av. Vladivostok 690022 Russian Federation),

²Medical Association of FEB RAS (95 Kirova St. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Summary – The paper provides results of examination of 32 patients aged from 44 to 64 years diagnosed with ischemic heart disease (stable angina of functional class II-III). The studies have been targeted to identify effects from bioactive food additive 'Carrageenan-DV' on the lipid exchange indices and chronic inflammation markers. The drug was prescribed in 250 mg capsules during 20 days. Upon completion of the bioactive additive intake, the total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol and atherogenic index have decreased in blood serum to normal ranges. There were decreased levels of C-reactive protein, total leukocytes and fibrinogen. The authors believe the bioactive additive 'Carrageenan-DV' may be used as additional source of dietary fibers in the integrated treatment of patients with cardiovascular diseases.

Key words: dietary fibers, Carrageenan, cholesterol, inflammation.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 1, p. 26–29.

УДК 616.12-005.4-085.272.4:615.324:593.953

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ ИКРЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ В МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНАЦИИ С АТОРВАСТАТИНОМ

С.П. Крыжановский, М.А. Яцкова, В.Д. Головачева

¹Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 54)

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, маристим, статины.

На основании обследования 45 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса» и гиперхолестеринемией впервые изучено влияние биологически активной добавки к пище из икры морских ежей «Маристим» на показатели липидного обмена. Установлена способность «Маристима» снижать уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, а также увеличивать относительное содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови как при монотерапии, так и в сочетании с уменьшенной вдвое рабочей дозой аторвастатина. Столь высокий аддитивный эффект комбинированного лечения привлекает внимание и будет изучаться дальше.

По данным ВОЗ (1992), сердечно-сосудистая патология, главным образом ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, остается наиболее частой причиной смертности взрослого населения. В России вклад этих болезней в структуру смертности составляет 55,6%. Это является одной из причин низкой продолжительности жизни в нашей стране – 65,4 г. [1]. При этом рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, начавшийся в СССР еще до 1985 г., продолжается и до настоящего времени [2].

В первом крупном рандомизированном (скандинавском) исследовании была убедительно доказана роль гиперлипидемии как основного фактора риска ишемической болезни сердца и эффективность ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (статинов) при вторичной профилактике ишемической болезни сердца. При постоянном приеме симвастатина в дозе 20–40 мг в сутки в течение 5,4 г.

впервые удалось снизить общую смертность на 30%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 42%, частоту коронарных событий – на 34%, потребность в реваскуляризации – на 37%. Последовавшие затем масштабные международные исследования подтвердили эффективность статинов в уменьшении риска смерти от основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Создавались новые, более эффективные препараты, одновременно менялась и тактика лечения статинами, так как была отмечена прямая зависимость между частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертностью и степенью снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это привело к постепенному изменению целевого уровня ХС ЛПНП, что требовало более интенсивной гиполипидемической терапии. К настоящему времени в американских, европейских и российских рекомендациях указывается на необходимость достижения более радикально низких уровней ХС ЛПНП (особенно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений) – 1,8 ммоль/л, что возможно при «агрессивной» гиполипидемической терапии [4, 9, 12].

В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) при «агрессивной» терапии крестором (40 мг/сутки) было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л, повышение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 14,7% и получены ангиографические данные о регрессе атеросклеротического поражения коронарных сосудов [10]. В исследовании

Крыжановский Сергей Петрович – канд. мед. наук, главный врач МО ДВО РАН; тел.: +7 (423) 231-09-10, e-mail: priemmodvoran@mail.ru

REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) пересчет объема атеросклеротической бляшки был получен при «агрессивной» терапии аторвастатином (80 мг/сутки) [11]. Эффективность титрования дозы статинов оказалась более перспективна, чем применение стабильных доз [6].

Однако на высоких терапевтических дозах статинов не всегда удается достичь необходимого целевого уровня липидов, а частота побочных свойств препаратов увеличивается, и следующий этап в лечении гиперхолестеринемии связан с созданием эзетимиба (1998), что послужило причиной формулировки нового подхода в гипохолестеринемической терапии – использованию метода «двойного ингибирования» (применение двух препаратов, при комбинации которых достигался аддитивный эффект). В связи с этим целью настоящего исследования был анализ гипохолестеринемического эффекта маристима при монотерапии и в комбинации с аторвастатином.

Биологически активная добавка «Маристим» представляет собой 100 % натуральный продукт из икры морских ежей. В ее состав входят жиры (20%, в т.ч.: триглицериды – 60–75%, фосфолипиды – 22–36%; в составе фосфолипидов преобладает лецитин – 61–67%, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (более 20%), сиа-логликолипиды, каротиноиды, витамины (С, В₁, В₂, В₁₂, РР, К₁ и др.), макро- и микроэлементы (йод, железо, медь, кобальт и др.) в легкоусвояемой форме, незаменимые аминокислоты, нуклеиновые кислоты. «Маристим» рекомендован в качестве дополнительного источника антиоксидантов, имеет санитарно-эпидемиологическое заключение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 77.99.20.916Б.000796.06.04 от 01.06.2004 г.

«Маристим» препятствует естественному старению организма, обеспечивает нормальный обмен жиров и холестерина (удерживает холестерин и триглицериды в жидком состоянии, препятствуя их отложению в стенках сосудов), ускоряет метаболизм жиров в печени, регулирует процессы тромбообразования. Витаминно-минеральный комплекс повышает физическую и психическую выносливость организма, принимает участие в процессах обмена веществ, в синтезе и обеспечении функций ферментов, нормализует водно-солевой обмен, оказывает выраженный стимулирующий эффект на процессы кроветворения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст 60,2±4,2 г.) с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3-го функционального класса» (табл. 1). Все обследуемые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении МО ДВО РАН. Диагноз устанавливали на основании

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, лет	58,0±7,2		62,0±5,5		61,0±6,9	
Пол, муж./жен.	5/10		4/11		6/9	
Сопутствующие болезни	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Постинфарктный кардиосклероз	3	20,0	2	13,3	4	26,6
Артериальная гипертензия	10	66,7	13	86,7	12	80,0
Патология желудка и 12-перстной кишки	4	26,6	4	26,6	5	33,3
Сопутствующая терапия	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ингибиторы АПФ	7	46,7	10	66,7	8	53,3
Бета-блокаторы	9	60,0	15	100,0	14	93,3
Нитраты	5	33,3	4	26,6	4	26,6
Аспирин	9	60,0	14	93,3	15	100,0
Мочегонные	2	13,3	3	20,0	3	20,0
Антагонисты кальция	2	13,3	2	13,3	3	20,0

критериев ВОЗ, функциональный класс стенокардии – по классификации Канадского кардиологического общества. В ходе исследования были сформированы следующие группы пациентов:

1-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включавшую аторвастатин в дозе 20 мг в сутки;

2-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включавшую маристим в дозе 4,5 мг в сутки;

3-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включающую аторвастатин (10 мг в сутки) и маристим (4,5 мг в сутки).

Лечение проводили в течение 4 недель. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту и функциональному классу стенокардии.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Липидоснижающий эффект отмечается во всех группах наблюдения. Гипохолестеринемическое действие маристима зарегистрировано и в условиях монотерапии. Так, снижение уровня общего ХС здесь было сопоставимо с эффектом монотерапии аторвастатином. Более значительное снижение общего ХС при комбинированной терапии определенно связано с маристимом, тем более что пациенты 3-й группы получали аторвастатин в половинной дозе. Действие маристима в дозе 10 мг (2-я группа) на содержание ХС ЛПНП уступало эффекту аторвастатина (в дозе 20 мг) почти вдвое, что указывает на недостаточный антиатерогенный эффект. Однако в комбинации даже с половинной дозой аторвастатина (10 мг) липидоснижающее действие было достоверно выше, чем при монотерапии большей дозой статина (табл. 2).

Наиболее значимым было действие маристима на уровень триглицеридов (ТГ). При монотерапии он оказался здесь почти в 3 раза эффективнее аторвастатина, а при комбинированной терапии – в 2 раза. Возможно, этот эффект был бы выше на соответствующих препаратах дозах (20/10 мг). Коэффициент атерогенности во всех группах наблюдения не различался. Известно, что кроме атерогенных липидов (ХС ЛПНП) установлена причинно-следственная связь между низким уровнем

Таблица 2

Липидный спектр сыворотки крови у пациентов со стенокардией до и после лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до	после	до	после	до	после
Общий ХС, ммоль/л	6,28±1,24	5,49±0,75*	5,97±0,92	5,24±0,53*	6,00±0,92	5,03±0,61*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,48±1,35	3,61±0,80*	3,49±0,86	3,14±0,44*	3,64±0,70	2,78±0,81*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,13	1,16±0,12*	1,25±0,29	1,39±0,18*	1,17±0,21	1,44±0,17*
ТГ, ммоль/л	1,83±0,39	1,67±0,34*	1,67±0,58	1,25±0,29*	1,41±0,63	1,18±0,46*
Коэф. атерогенности	5,00±1,30	4,08±1,20	4,10±1,70	3,70±1,90	4,20±1,20	3,10±1,00

* Разница с показателем до лечения статистически значима.

ХС ЛПВП и прогрессированием атеросклероза [3]. Отмечаются особые трудности в повышении уровня этого ХС, в то время как положительный эффект в этом направлении – путь к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Здесь особенно наглядно проявлялось действие маристима, который повышал содержание ХС ЛПВП в крови, что было отмечено как при монотерапии, так и при комбинированном лечении (табл. 2). Степень повышения концентрации ХС ЛПВП была в первую очередь связана с маристимом, так как аторвастатин в этой группе пациентов применялся в меньшей дозе, чем при монотерапии. Столь высокий аддитивный эффект комбинированного лечения привлекает внимание и будет изучаться дальше.

В методе «двойного ингибирования» при комбинированной терапии липидоснижающими препаратами чаще всего используются статины или фибраты с эзетимибом – ингибитором кишечной абсорбции ХС. При этом эзетимиб при монотерапии (10 мг в сутки) снижает уровень ХС ЛПНП на 18,5 %, вызывает минимальное уменьшение содержания ТГ (на 8–10 %) и почти не влияет на уровень ХС ЛПВП, повышая его всего на 1 % [7]. Однако при комбинированной терапии с аторвастатином выявляется аддитивный (синергический) эффект, но без заметного действия на концентрацию ХС ЛПВП [8]. При комбинации же эзетимиба с фенофибратом отмечен даже противоположный эффект – снижение уровня ХС ЛПВП. При «двойном ингибировании» эзетимибом (10 мг) и симвастатином (40 и 80 мг) даже при высоких дозах статина разница в снижении концентрации ТГ была сравнительно небольшой: при монотерапии симвастатином – 19 %, при комбинированной терапии – 26 %. Дополнительный эффект в повышении уровня ХС ЛПВП был позитивным, хотя и не столь существенным [5].

Таким образом, исследование маристима в монотерапии атеросклероза выявили у него липидокорректирующие свойства, проявляющиеся в понижении уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ и повышении уровня ХС ЛПВП. Сравнивая эффективность маристима и эзетимиба следует отметить несколько более выраженный эффект эзетимиба в отношении ХС ЛПНП при монотерапии (13,5–18,5 % и 10 % соответственно), но маристим оказался эффективен и в отношении ТГ

и значительно превосходил как эзетимиб, так и статины по влиянию на уровень ХС ЛПВП.

References

- Ageev F.T. The combination of high index cardiac risk and normal cholesterol levels: innovative approaches to patient of doctor-patient, *Consilium Medicum*, 2008. No. 3. P. 3–11.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease. M.: Triada, 2009. 245 p.
- Dankovceva E.N., Zatejwikov D.A. The ways to increase high-density lipoprotein, *Serdce*. 2006. V. 5, no. 5. P. 239–241.
- Diagnosis and correction of the metabolic disorder for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations, *Kardiovask. terapija i profilakt.* 2007. Prim. 3. P. 1–26.
- Zatejwikov D.A., Talyzin P.A. A new approach to lipid-lowering therapy: the dual inhibition, *Farmateka*. 2006. no. 13. P. 1–10.
- Kulev B.D., Ageev F.T. The effect of different approaches statin therapy in patients at high risk in terms of vascular endothelial, *Kardiologija*. 2009. No. 5. P. 4–10.
- Susekov A.V. Dual inhibition of cholesterol: new perspectives in the treatment of patients with atherosclerosis, *Kardiologija*. 2006. No. 1. P. 24–27.
- Shljahto E.V., Panov A.V., Gordeev M.L. et al. Combination lipid-lowering therapy fluvastatin and ezetimibe in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting, *Aktualnye voprosy boleznej serdca i sosudov*. 2007. No. 4. P. 8–12.
- Grundy S.V., Cleman J.I., Bairey C.N. et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programm Adult Treatment, Panel 3, Guidelines, *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 227–239.
- Nissen S.E., Stephen J.N., Sipahi I. et al., Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial, *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 1556–1565.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial, *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 1071–1080.
- Smith S., Alln J., Blairs S. et al. AHA/ACC guidelines for Secondary Prevontion for Patients with coronary and other atherosclerosis vascular disease: 200 update, *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 23–63.

Поступила в редакцию 19.04.2011.

HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF SEA URCHIN-DERIVED BIOACTIVE FOOD ADDITIVES IN MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH ATORVASTATIN

S.P. Kryizhanovsk, M.A. Yatskova, V.D. Golovacheva
 Medical Association of Far East Branch of Russian Academy of Sciences (95 Kirova St. Vladivostok 690022 Russia)

Summary – Examining 45 patients diagnosed with 'ischemic heart disease: stable angina of effort (functional class II-III)' and hypercholesterolemia, the authors have investigated the effects of sea urchin-derived bioactive food additive 'Maristim' on the lipid exchange indices and determined the capacity of 'Maristim' to decrease the level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, and to increase relative level of high-density lipoprotein cholesterol in blood during monotherapy and combined with halved efficient dose of atorvastatin. The high additive effects of the combined therapy appear to be a major focus of interest, thus, requiring further investigation.

Key words: hypercholesterolemia, ischemic heart disease, Maristim, statins.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 1, p. 29–31.