

**В.П. Михин¹, А.И. Швейнов*², М.А. Чернятина¹,
А.В. Харченко¹, Г.В. Панченко², Н.И. Громнацкий¹**

¹ — Кафедра внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

² — ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЦИКЛА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

**V.P. Mikhin¹, A.I. Shveinov*², M.A. Chernyatina¹,
A.V. Kharchenko¹, G.V. Panchenko², N.I. Gromnatsky¹**

¹ — Department of internal diseases № 2 Kursk state medical university, Kursk, Russia

² — Kursk state clinical emergency hospital, Kursk, Russia

PARAMETERS OF ARACHYDONIC ACID CYCLE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

Резюме

Цель исследования: оценить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на основные показатели метаболизма цикла арахидоновой кислоты у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной комплексной терапии. **Материалы и методы исследования.** Проведено открытое рандомизированное исследование двух групп больных (n=59) с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым не проводилась ангиопластика и тромболизис: в основной группе (n=26) традиционная комплексная терапия (в том числе и двойная дезагрегантная терапия) с первых суток дополнялась препаратом Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] 1г/сут. В контрольной группе (n=33) проводилась только комплексная терапия. У всех пациентов на 1-е, 7-е, 14-е сутки с момента развития ИМ в плазме крови, оценивались основные компоненты цикла арахидоновой кислоты — тромбоксана В2 (ТхВ2) и простагландина I2 (Pgl2), а также их аналоги, тромбоксан В3 (ТхВ3) и простагландин I3 (Pgl3), образующиеся вследствие замены арахидоновой кислоты на омега-3 ПНЖК. **Результаты исследования.** На 14 сутки выявлено повышение уровня простагландина I3 в группе приема Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] в 10 раз, уровня тромбоксана В3 в 15,9 раза, при отсутствии достоверных различий между группами в содержании тромбоксана В2 и простагландина I2. Отмечено уменьшение соотношений Pgl2/Pgl3 и ТхВ2/ТхВ3 в основной группе. **Заключение.** Учитывая меньшую функциональную активность тромбоксана В3 и уменьшение соотношения ТхВ2/ТхВ3, на фоне терапии Омега-3 триглицеридами [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%], можно судить о наличии самостоятельного антиагрегантного воздействия омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в результате их применения у больных с ИМ.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, тромбоксан, простагландин, острый инфаркт миокарда, цикл арахидоновой кислоты

Для цитирования: Михин В.П., Швейнов А.И., Черныatina М.А., Харченко А.В., Панченко Г.В., Громнацкий Н.И. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЦИКЛА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(6): 450-454. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-450-454

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the main metabolic rates of the arachidonic acid cycle in patients with acute myocardial infarction in the context of traditional complex therapy. **Materials and methods of research.** We conducted an open, randomized study of two groups of patients (n=59) with acute myocardial infarction (MI), which did not undergo angioplastic and thrombolysis: in the main group (n=26) traditional complex therapy (including double antiaggregant therapy) from the first day supplemented with Omega-3 triglycerides [EPA/DGA — 1.2/1-90%] 1g. per day. In the control group (n=33) only complex therapy was performed. The main components of the arachidonic acid cycle — thromboxane B2 (TxB2) and prostaglandin I2 (Pgl2), as well as their analogues, thromboxane B3 (TxB3) and prostaglandin I3 (Pgl3), resulting from the replacement of arachidonic acid by omega-3 PUFAs, were evaluated for all patients on the 1st, 7th, 14th days after the onset of MI in the blood plasma. **Results of the study.** On day 14, an increase in the level of prostaglandin I3 in the Omega-3 triglycerides [EPA/DGA — 1.2/1-90%] group was observed in 10 times, the level of thromboxane B3 was increased in 15.9 times, in the absence of significant differences between the groups in the thromboxane B2 and prostaglandin I2 level. A decrease in the ratios of Pgl2 / Pgl3 and TxB2 / TxB3 in the main group also was noted. **Conclusion.** Given the lower functional activity of thromboxane B3 and the decrease in the ratio of TxB2 / TxB3, against the background of Omega-3 triglycerides [EPA/DGA — 1.2/1-90%] therapy, one can judge the presence of an independent antiaggregant effect of omega-3-polyunsaturated fatty acids as a result of their use in patients with MI.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, thromboxane, prostacyclin, acute myocardial infarction, arachidonic acid cycle

For citation: Mikhin V.P., Shveinov A.I., Chernyatina M.A., Kharchenko A.V., Panchenko G.V., Gromnatsky N.I. PARAMETERS OF ARACHYDONIC ACID CYCLE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS. Archive of internal medicine. 2017; 7(6): 450-454. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-450-454

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-450-454

Pgl2 — простагландин I2, Pgl3 — простагландин I3, TxA2 — тромбоксан A2, TxA3 — тромбоксан A3, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Омега-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), и, в частности, острый инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой одну из основных причин смертности населения Российской Федерации. Современная фармакотерапия ИМ основана на коррекции ключевых этиопатогенетических механизмов этого заболевания: ускорении формирования и стабилизации структуры атеросклеротической бляшки, снижении повышенной склонности к тромбообразованию, повышению функциональной активности сохранившихся кардиомиоцитов и др. [1]. Наряду с этим, важную роль в патогенезе ИМ играет цикл арахидоновой кислоты, что реализуется повышением уровня проагрегантного тромбоксана A2 (TxA2) и снижения уровня простагландина (в частности Pgl2), что обусловлено «воспалительным стрессом» [6]. Аспирин оказывают влияние на этот механизм патогенеза, однако его применение в сочетании с клопидогрелем может обуславливать различного рода геморрагические осложнения [3], а также не всегда обеспечивает эффективность приема. Поэтому представляется обоснованным применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК), обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием, во многом за счет влияния на цикл арахидоновой кислоты [2, 5] при коронарной болезни. При замещении самой арахидоновой кислоты на омега-3 ПНЖК образуются аналоги TxA2 и Pgl2 — TxA3, обладающий меньшей провоспалительной и агрегантной активностью и Pgl3, обладающий сходной активностью с Pgl2.

Однако исследования по влиянию омега-3 ПНЖК на активные метаболиты арахидоновой кислоты до настоящего времени были посвящены их эффектам при стабильных формах ИБС. Учитывая важность профилактики тромбообразования при ИМ, использование омега-3 ПНЖК с первых суток заболевания представляется важным, а возможность использования омега-3 ПНЖК в дебюте острой коронарной патологии — перспективным.

Цель исследования: оценить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на основные показатели метаболизма цикла арахидоновой кислоты у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое, рандомизированное исследование 59 пациентов в возрасте 45-70 лет с ИБС, острым Q-инфарктом миокарда, верифицированным по клиническим данным, ЭКГ, специфическим маркерам — тропонину, МВ фракция креатинфосфокиназы. Критериями рандомизации послужили пол, возраст пациентов. Всем больным проводилась комплексная терапия, включающая ингибиторы АПФ (эналаприл 5-15 мг/сут), бета-блокаторы (биспролол 2,5-10 мг/сут), статины (аторвастатин 20-40 мг/сут), антиангинальные препараты

(продолженные нитраты — изосорбид-5-мононитрат 20-40 мг/сут), антикоагулянты (гепарин 20000 ЕД/сут п/к с дальнейшим уменьшением дозы), двойную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут). Интервенционные методы лечения не применялись ввиду отсутствия показаний, в частности из-за позднего срока поступления в стационар от момента начала заболевания.

Критерии включения: фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии не менее 45%; отсутствие лекарственной непереносимости к назначаемому средству; наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии; кардиогенный шок; ДВС-синдром; хроническая почечная, печеночная недостаточность; тромболитическая терапия; отказ пациента от проводимого лечения.

Дизайн исследования одобрен на заседании регионального этического комитета (протокол РЭК № 9 от 9 декабря 2013 года).

Пациенты были разделены на две группы: в первой — основной группе (n=26) комплексная терапия с первых суток дополнялась препаратом Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] 1г/сут. В контрольной группе (n=33) проводилась только стандартная терапия.

Всем пациентам на 1-е, 7-е, 14-е сутки исследования проводился забор крови, с последующим определением в плазме как основных компонентов цикла арахидоновой кислоты — ТхВ2 (является метаболитом ТхА2), РgI2, так и веществ, образующихся под влиянием омега-3-ПНЖК — тромбоксана В3 (ТхВ3) — является метаболитом ТхА3, и простагландина I3 (РgI3). Исследование крови проводилось методом иммуноферментного анализа

с использованием автоматической системы для проведения твердофазного иммуноферментного анализа ВЕР 2000 фирмы Dade Behring. Полученные данные имели нормальное распределение, поэтому их обработка производилась с использованием методов стандартной параметрической статистики (критерий Стьюдента).

Результаты исследования

Исходное состояние показателей цикла арахидоновой кислоты и их изменения на фоне традиционной терапии в сочетании с омега-3 ПНЖК к 14 суткам представлено в таблице 1.

К 14 суткам исследования у пациентов с ОИМ как в контрольной, так и в основной группах наблюдался неизменный уровень РgI2. Показатель ТхВ2 снижался в значительной степени в обеих группах исследования, что вероятно, обусловлено двойной антиагрегантной терапией.

Изменение уровня РgI3 в исследуемых группах представлено на рис. 1.

У пациентов с ОИМ к 14 суткам исследования было отмечено существенное повышение уровня РgI3 (в 10 раз), при отсутствии изменений этого параметра в контрольной группе. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

Динамика величины ТхВ3 в исследуемых группах представлена на рис. 2.

Уровень ТхВ3 в основной группе увеличился к 14 суткам в 15,9 раз, в контрольной группе его значение несколько снизилось. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

Важным представляется анализ динамики величины соотношений ТхВ2/ТхВ3, РgI2/РgI3 в исследуемых группах (рис. 3, 4).

Таблица 1. Состояние показателей цикла арахидоновой кислоты у пациентов с ИМ
Table 1. Status of arachidonic acid cycle indices in patients with MI

Срок наблюдения Follow-up period	Показатели (нг/мл) Parameters (ng/ml) M±SD	РgI2	РgI3	ТхВ2	ТхВ3
Основная группа (n=26) Main group (n=26)	1 сутки	365,9±63,5	2,53±0,84	371,9±37,0	1,51±0,88
	7 сутки	346,6±67,0	7,42±1,35***	220,2±25,7***	18,9±4,8***
	14 сутки	332,4±67,9	25,4±3,8***	215,2±27,4***	24,0±2,8***
Контрольная группа (n=33) Comparison group (n=33)	1 сутки	334,9±32,6	2,67±1,11	365,4±57,5	1,58±0,64
	7 сутки	322,8±35,9	2,80±0,97	243,6±28,9***	1,28±0,53
	14 сутки	317,5±33,9	2,61±1,06	243,4±44,8***	1,09±0,47*

Различия достоверны в сравнении с исходными значениями при * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$

Численное значение как P_gI₂/P_gI₃, так и TxB₂/TxB₃ снижается, соответственно, на 94,6% и 97% при приеме Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК – 1.2/1-90%], что обусловлено особенностями их фармакодинамики на патогенетическом уровне, в то время как в контрольной группе эти показатели не изменялись.

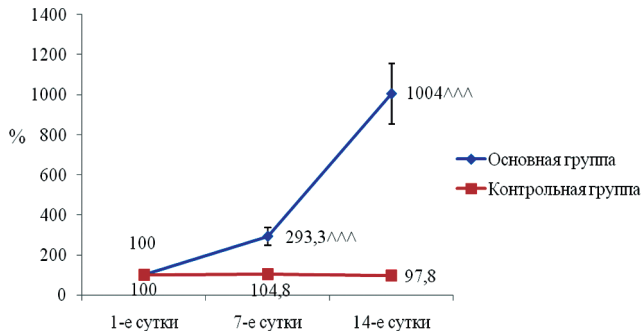


Рисунок 1. Динамика уровня P_gI₃ у пациентов с ИМ на фоне традиционной терапии и лечения Омега-3 триглицеридами [ЭПК/ДГК – 1.2/1-90%] (***) – различия достоверны между группами при $p < 0,001$)

Figure 1. Dynamics of P_gI₃ level in patients with MI on the background of traditional therapy and treatment with Omega-3 triglycerides [EPA/DGA – 1.2/1-90%] (***) – differences are significant between groups at $p < 0.001$)

Крайне низкие исходные уровни концентрации P_gI₃ и TxB₃ свидетельствуют об отсутствии у подавляющего большинства больных с ИМ производных омега-3 ПНЖК в организме, что обусловлено низким уровнем потребления морской рыбы населением Курского региона и является негативным прогностическим фактором риска развития и про-

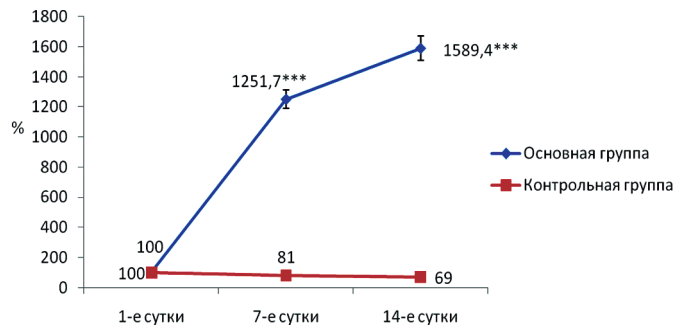


Рисунок 2. Динамика уровня TxB₃ у пациентов с ИМ на фоне традиционной терапии и лечения Омега-3 триглицеридами [ЭПК/ДГК – 1.2/1-90%] (***) – различия достоверны между группами при $p < 0,001$)

Figure 2. Dynamics of TxB₃ level in patients with MI on the background of traditional therapy and treatment with Omega-3 triglycerides [EPA/DGA – 1.2/1-90%] (***) – differences are significant between groups at $p < 0.001$)

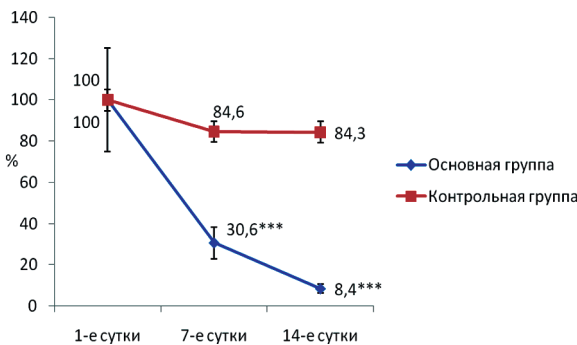


Рисунок 3. Динамика соотношения P_gI₂/P_gI₃ у пациентов с ИМ на фоне традиционной терапии и лечения Омега-3 триглицеридами [ЭПК/ДГК – 1.2/1-90%] (***) – различия достоверны между группами при $p < 0,001$)

Figure 3. Dynamics of P_gI₂ / P_gI₃ ratio in patients with MI on the background of traditional therapy and treatment with Omega-3 triglycerides [EPA/DGA – 1.2/1-90%] (***) – differences are significant between groups at $p < 0.001$)

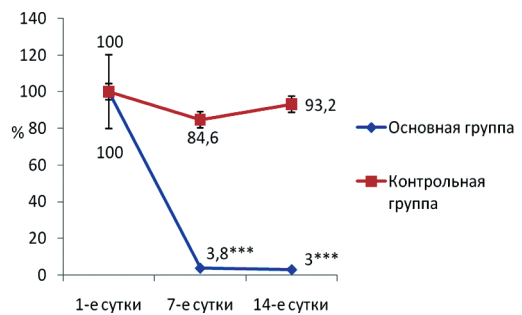


Рисунок 4. Динамика соотношения TxB₂/TxB₃ у пациентов с ИМ на фоне традиционной терапии и лечения Омега-3 триглицеридами [ЭПК/ДГК – 1.2/1-90%] (***) – различия достоверны между группами при $p < 0,001$)

Figure 4. Dynamics of TxB₂/TxB₃ ratio in patients with MI on the background of traditional therapy and treatment with Omega-3 triglycerides [EPA/DGA – 1.2/1-90%] (***) – differences are significant between groups at $p < 0.001$)

грессирования атеросклероза и его тромботических осложнений [4].

Полученные антиагрегантные эффекты исследуемого препарата обусловлены влиянием омега-3 ПНЖК на цикл метаболизма арахидоновой кислоты, что проявляется во включении содержащейся в препарате эйкозапентаеновой кислотой в указанный метаболический цикл и сопровождается заменой арахидоновой кислоты на эйкозапентаеновую. В результате измененного биохимического каскада начинают образовываться качественно новые метаболиты — ТхА3 (обладающий меньшим влиянием на агрегацию, нежели ТхА2) и P_gI₃ (со сходным влиянием с P_gI₂) [4]. Учитывая, что определяемые в крови ТхВ2 и ТхВ3 являются прямыми метаболитами ТхА2 и ТхА3, то полученные нами результаты свидетельствуют об значительном увеличении содержания ТхА3 в группе больных, применявших Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] уже на 7 сутки. Так как Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] обладают меньшей способностью к инициации процессов агрегации, то закономерным результатом применения Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] должен быть дезагрегантный эффект в отношении тромбоцитов, который не зависит от действий аспирина и клопидогреля и усиливает их эффекты. Наличие умеренного снижения уровня ТхВ2 в контрольной группе обусловлено воздействием аспирина и клопидогреля и подтверждает их дезагрегантные эффекты. Уровень P_gI₂ существенно не изменился в обеих группах исследования, однако значение P_gI₃ увеличилось только у пациентов, принимавших Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%]. Учитывая антиагрегантные свойства простагландинов, увеличение их уровня в основной группе также имеет позитивное значение. Таким образом, в сочетании с антиагрегантными препаратами, Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] дополняют их действие на цикл арахидоновой кислоты, что приводит к повышению общего антиагрегантного эффекта, и снижению риска тромбообразования.

Выводы

1. Включение Омега-3 триглицеридов [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] (1 г/сут) в комплексную терапию пациентов с ИМ не оказывает влияния на характер изменения уровня ТхВ2 и P_gI₂, динамика которых в обеих группах сходна и обусловлена проводимой двойной антиагрегантной терапией.

2. Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК — 1.2/1-90%] (1 г/сут) значительно повышают уровень ТхВ3 и P_gI₃, снижают величину соотношений P_gI₂/P_gI₃

и ТхВ2/ТхВ3 у пациентов с ИМ, что связано с входением содержащихся в препарате эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в структуру цикла арахидоновой кислоты с образованием соответствующих метаболитов — P_gI₃ и ТхВ3 и, в связи с меньшей проагрегантной активностью последнего, способствуют снижению риска тромбообразования.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Галютдинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(1): 3-7.
Galyautdinov G.S., Chudakova E.A. Features of the system of hemostasis in patients with ischemic heart disease. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 93(1): 3-7 [in Russian].
2. Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8 (1): 95-102.
Govorin A.V., Filev A.P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment in patients with cardiovascular diseases. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2012; 8(1): 95-102 [in Russian].
3. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Кардиология. 2010; 6: 4-21.
Gratsiansky N.A. Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Some problems and achievements. Cardiologia. 2010; 6: 4-21 [in Russian].
4. Карпов Ю.А. ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 2: 43-50.
Karpov Yu.A. ω-3-polyunsaturated fatty acids: application today and prospects of use in clinical practice. AtmosferA. Novosti kardiologii. 2014; 2: 43-50 [in Russian].
5. Alexander D.D. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic longchain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. Mayo Clin. Proc. 2017; 92(1): 15–29.
6. Tada M. et al. Elevation of thromboxane B2 levels in patients with classic and variant angina pectoris. Circulation. 1981; 64: 1107–1109.

Ⓐ

Статья получена/Article received 23.10.2017 г.
Принята к публикации/Adopted for publication 09.11.2017 г.