

І. М. Білай, О. В. Цис, Є. О. Михайлюк

Фармакологічна безпека комбінації аторвастатину з триметазидином за умов експериментальної гіперліпідемії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: фармакологічна безпека, атеросклероз, аторвастатин, триметазидин, експериментальна гіперліпідемія

Незважаючи на широке розмаїття препаратів групи статинів, одним з найживаніших і відомих препаратів цієї лінії сьогодні є аторвастатин. Механізм дії аторвастатину полягає в тому, що він є селективним конкурентним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази – ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А на мевалонову кислоту, яка є попередником стеролів, включаючи холестерин. Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїдів у плазмі крові за рахунок пригнічення 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази і синтезу холестерину в печінці, а також збільшення кількості рецепторів ліпопротеїдів низької щільності на поверхні гепатоцитів, що призводить до посилення захоплення та катаболізму ліпопротеїдів низької щільності. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, аполіпротеїну В і

тригліцеридів, спричиняє підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та аполіпопротеїну А. Однак, слід зазначити, що серед основних побічних ефектів аторвастатину виділяють підвищення рівня печінкових трансаміназ, гастроінтестинальні розлади, шкірні висипи, зниження апетиту. Незважаючи на це, профіль безпеки аторвастатину досить високий [1–3].

Протягом десятків років проводилися клінічні дослідження аторвастатину для визначення можливості його застосування за різних клінічних ситуацій. Про найчастіші побічні ефекти аторвастатину свідчать дані, наведені в таблиці 1.

Одним з найширше застосовуваних лікарських засобів у разі серцево-судинних захворювань є метаболіто-тропний препарат триметазидин. Він селективно інгібує 3-кетואцил КоА-тіолазу – ключовий фермент β-окиснення вільних жирних кислот і підвищує активність піруватдегідрогенази – ферменту, який бере участь в окисненні глюкози. Це сприяє відновленню окиснювально-відновного балансу та

Таблиця 1

Оцінка безпеки статинів за даними міжнародних клінічних досліджень (побічні ефекти)

№	Клінічне дослідження	Оцінка безпеки статину
1	TNT (Treating to New Targets)	Підвищення рівня трансаміназ очікувано більш часто спостерігалось в разі використання високих доз аторвастатину (80 мг/добу), але в абсолютних цифрах склало всього 1,2 % проти 0,2 % у групі аторвастатину 10 мг/добу [4]
2	IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late)	Більш агресивне лікування супроводжувалося більшою частотою скасування статину через неважкі побічні ефекти, ймовірність розвитку міопатії та рабдоміолізу була низькою [5]

мітохондріального мембранного потенціалу. Оскільки активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) може викликати пошкодження клітин і мембран внутрішньоклітинних органел, то зменшення активності ПОЛ за корекції триметазидином зменшує ризик апоптозу [6].

Завдяки різним механізмам впливу на серцево-судинну систему варто дослідити комбінацію метаболітогеного препарату триметазидину та аторвастатину (інгібітор редукази ГМГ-КоА). Важливим показником у фармакологічному дослідженні лікарських засобів є показник безпеки.

Мета дослідження – оцінити вплив триметазидину на безпеку препарату (побічні прояви) аторвастатину в щурів з гіперліпідемією.

Матеріали та методи. Гіполіпідемічну активність вивчали на білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Були сформовані 4 групи по 7 лабораторних тварин: 1 група – інтактна (вводили фізіологічний розчин внутрішньошлунково), 2 група – контрольна патологія (експериментальна гіперліпідемія), 3 група – вводили аторвастатин у дозі 17,2 мг/кг (в еквіваленті добової дози 20 мг для людини), 4 група – вводили комбінацію аторвастатину 17,2 мг/кг з триметазидином (дозу розраховували за формулою Ю. Р. Риболовлева – вона склала 0,5 мг на 100 г маси тіла щура в 2 мл 0,9 % розчину NaCl внутрішньошлунково 2 рази на добу, що еквівалентно рекомендованій дозі триметазидину для людини 35 мг 2 рази на добу перорально). Дози досліджуваних препаратів були визначені шляхом міжвидового перерахунку доз, беручи до уваги об'єм внутрішньошлункового введення речовин, виходячи з вимог посібників з доклінічного дослідження лікарських засобів [7].

Для моделювання гіперліпідемії застосовували «вітамінну» модель – перорально вводили холестерин у соняшниковій олії в дозі 40 мг/кг з ергокальциферолом у дозі 350 000 Од/кг протягом 5 діб [8]. Препарати вводили в лікувально-профілактичному режимі, починаючи з першого дня моде-

лювання патології. У тварин на 6 добу під ефірним наркозом здійснювали забір крові з біфуркації аорти.

Як маркери безпеки аторвастатину в сироватці крові оцінювали рівень ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ) за допомогою імуноферментного методу з використанням лабораторних наборів Кармей і визначали коефіцієнт Де Ритиса. Активність креатинфосфокінази (КФК) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) (кардіота міофармакобезпека) визначали за методикою Н. У. Bergmeyer [9, 10].

Експеримент виконували з дотриманням рекомендацій Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (м. Страсбург, 1986 р.), його проведення схвалено комісією з біоетики.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0. Визначення достовірності міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично значимими в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що моделювання гіперліпідемії в щурів за методикою S. K. Y. Jousufzai та M. Siddiqi викликає підвищення рівня загального холестерину в сироватці крові з ($2,05 \pm 0,10$) до ($6,57 \pm 0,24$) ммоль/л, β -ліпопротеїдів – з ($123,1 \pm 16,2$) до ($154,3 \pm 12,8$) у. о.) та одночасне зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності з ($0,92 \pm 0,06$) до ($0,76 \pm 0,01$) ммоль/л.

Застосований метаболічний засіб триметазидин суттєво зменшував токсичні ефекти аторвастатину. Якщо порівняно з інтактною групою активність АЛТ і АСТ зростала на 58,45 і 116,30 % відповідно в разі застосування аторвастатину, то у тварин, що отримували триметазидин з аторвастатином, – лише на 30,95 і на 48,90 % відповідно.

Рівні КФК і ЛДГ у групі контролю підвищувалися майже в 3 рази порівняно з групою інтакту, за введення аторвастатину активність КФК і ЛДГ зменшувалась до 404,00 та 789,43 Од/л відповідно ($p < 0,05$), у разі застосування комбінації аторвастатину та триметазидину показники склали

Активність ферментів (АЛТ, АСТ, КФК і ЛДГ) у сироватці крові щурів з гіперліпідемією ($M \pm m$)

Група тварин	Активність ферментів				Коефіцієнт Де Ритиса
	АЛТ, мкмоль/хв • л	АСТ, мкмоль/хв • л	КФК, Од/л	ЛДГ, Од/л	
Інтактні (n = 7)	30,11 ± 2,12	42,86 ± 4,24	208,71 ± 15,38	415,0 ± 44,36	1,43
Гіперліпідемія (контрольна патологія, n = 7)	42,29 ± 1,81*	74,57 ± 4,66*	618,14 ± 61,36*	1141,43 ± 59,26*	1,76
Гіперліпідемія + аторвастатин (n = 7)	47,71 ± 3,91	92,71 ± 4,81**	404,0 ± 18,63**	789,43 ± 44,88**	1,94
Гіперліпідемія + аторвастатин + триметазидин (n = 7)	39,43 ± 4,17	63,86 ± 3,75 ^Δ	321,0 ± 19,62 ^Δ	622,71 ± 82,92 ^Δ	1,62

Примітка. *Достовірність відмінностей порівняно з групою інтактних тварин, $p < 0,05$,

**достовірність відмінностей порівняно з групою контрольної патології, $p < 0,05$,

^Δдостовірність відмінностей порівняно з групою аторвастатину, $p < 0,05$.

321,00 і 622,71 Од/л відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Підводячи підсумки результатів проведеного дослідження, варто зазначити, що застосування триметазидину сумісно з аторвастатином дозволило знизити побічні дії гіполіпідемічного засобу. Це, на нашу думку, пов'язано з цитопротекторними властивостями метаболітотропного препарату. Показники фармакобезпеки сумісного застосування обох препаратів спонукають до подальших фармакологічних досліджень з метою покращання результатів лікування та якості життя хворих з серцево-судинною патологією.

Висновки

1. На моделі гіперліпідемії в щурів показано, що сумісне застосування аторвастатину з триметазидином у

лікувально-профілактичному режимі покращує показники фармакобезпеки гіполіпідемічного засобу. Це відобразалося зменшенням активності маркерних ферментів цитолізу АСТ, АЛТ та їхнього співвідношення (коефіцієнт Де Ритиса) порівняно як з показниками групи контрольної патології, так і групи аторвастатину.

2. Показники активності КФК і ЛДГ знижувались у разі застосування комбінації аторвастатину та триметазидину майже в 2 рази порівняно з контрольною групою, а також були достовірно нижчими порівняно з групою аторвастатину.

3. Сумісне застосування вищевказаних препаратів призводить у щурів до зниження побічних проявів аторвастатину завдяки фармакологічним властивостям триметазидину.

1. Гиполипидемическая терапия сегодня: новые задачи и возможности статинов / В. П. Михин, В. В. Воротынцева, Ю. А. Жилыева [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 5. – С. 48–53.
2. Сергиенко И. В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. – ПатиСС., 2017. – 128 с.
3. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al]. // Eur Heart J. – 2016. – V. 37 (39). – P. 2999–3058.
4. Эффективность аторвастатина при профилактике инсульта / О. Д. Остроумова, И. И. Копченев, Т. Ф. Гусева [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 12. – С. 84–92.
5. Сусеков А. В. Аторвастатин в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза: критерии выбора дозы в различных популяциях пациентов / А. В. Сусеков // Атеротромбоз. – 2014. – № 1. – С. 86–97.
6. Сатурская А. С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии / А. С. Сатурская // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 34–40.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Jowsufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S. Y. K. Jowsufzai, M. Siddiqi // Experientia. – 1976. – V. 32, № 8. – P. 1033–1034.
9. Ещенко Н. Д. Определение содержания молочной кислоты в тканях и активности лактатдегидрогеназы в тканях / Н. Д. Ещенко // Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен); под ред. М. И. Прохоровой. – Ленинград, 1982. – С. 222–226.
10. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse / H. U. Bergmeyer. – Weinheim, 1974. – Bd. 2. – S. 2151–2160.

І. М. Білай, О. В. Цис, Є. О. Михайлюк

Фармакологічна безпека комбінації аторвастатину з триметазидином за умов експериментальної гіперліпідемії

Велику зацікавленість викликають комбінації гіполіпідемічних препаратів, зокрема, засобів з групи статинів (аторвастатин – інгібітор редуктази ГМГ-КоА) з метаболітотропним препаратом триметазидином.

Мета дослідження – оцінити вплив триметазидину на безпеку препарату (побічні прояви) аторвастатину в щурів з гіперліпідемією.

Для вивчення гіполіпідемічної активності використовували білих лабораторних щурів-самців лінії Вістар масою 180–200 г. Було сформовано 4 групи по 7 лабораторних тварин: 1 група – інтактна (вводили фізіологічний розчин внутрішньошлунково), 2 група – контрольна патологія (експериментальна гіперліпідемія), 3 група – тваринам з гіперліпідемією вводили аторвастатин у дозі 17,2 мг/кг (в еквіваленті добової дози 20 мг для людини), 4 група – тваринам з гіперліпідемією вводили комбінацію аторвастатину 17,2 мг/кг з триметазидином. Для моделювання гіперліпідемії застосовували «вітамінну» модель (S. K. Y. Jousufzai, M. Siddiqi, 1976 р.). Як маркери безпеки аторвастатину в сироватці крові оцінювали рівень ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ) за допомогою імуноферментного методу з використанням лабораторних наборів Кармей та визначали коефіцієнт Де Ритиса. Активність креатинфосфокінази (КФК) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) (маркери кардіо- та міотоксичної дії) визначали за методикою Н. У. Bergmeyer.

Отримані результати свідчать про зменшення під впливом триметазидину проявів токсичності аторвастатину, що відображалось в зниженні активності АСТ АЛТ, у сироватці крові та їхнього співвідношення (коефіцієнт Де Ритиса) порівняно з контрольною групою та групою аторвастатину. Показники активності КФК і ЛДГ також знижувалися в разі застосування комбінації аторвастатину та триметазидину майже в 2 рази порівняно з контрольною групою, а також вигідно вирізнялись порівняно з групою аторвастатину. Сумісне застосування вищевказаних препаратів призводить у щурів до зменшення побічних проявів аторвастатину завдяки цитопротекторним властивостям триметазидину.

Ключові слова: фармакологічна безпека, атеросклероз, аторвастатин, триметазидин, експериментальна гіперліпідемія

І. М. Белай, А. В. Цыс, Е. О. Михайлюк

Фармакологическая безопасность комбинации аторвастатина с триметазидином в условиях экспериментальной гиперлипидемии

Большой интерес вызывают комбинации гиполлипидемических препаратов, в частности средств из группы статинов (аторвастатин – ингибитор редуктазы ГМГ-КоА) с метаболитотропным препаратом триметазидином.

Цель исследования – оценить влияние триметазидина на безопасность препарата (побочные эффекты) аторвастатина у крыс с гиперлипидемией.

Изучение гиполлипидемической активности проводили на белых лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Были сформированы 4 группы по 7 лабораторных животных: 1 группа – интактная (вводили физиологический раствор внутривентрикулярно), 2 группа – контрольная патология (экспериментальная гиперлипидемия), 3 группа – животным с гиперлипидемией вводили аторвастатин в дозе 17,2 мг / кг (в эквиваленте суточной дозы 20 мг для человека), 4 группа – животным с гиперлипидемией вводили комбинацию аторвастатина 17,2 мг / кг с триметазидином (0,5 мг/100 г). Для моделирования гиперлипидемии применяли «витаминную» модель (S. K. Y. Jousufzai, M. Siddiqi, 1976 г.). В качестве маркеров безопасности аторвастатина в сыворотке крови оценивали уровень ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) с помощью иммуноферментного метода с использованием лабораторных наборов Кармей и определяли коэффициент Де Ритиса. Активность креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (маркеры кардио- и миотоксического действия) определяли по методике Н. У. Bergmeyer.

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении под влиянием триметазидина проявлений токсичности аторвастатина, что отражалось в снижении активности АСТ, АЛТ и их соотношения в сыворотке крови (коэффициент Де Ритиса) по сравнению с контрольной группой и группой аторвастатина. Показатели активности КФК и ЛДГ также снижались в условиях применения комбинации аторвастатина и триметазидина почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а также

выгодно отличались от группы аторвастатина. Совместное применение вышеуказанных препаратов приводит у крыс к уменьшению побочных эффектов аторвастатина благодаря цитопротекторным свойствам триметазидина.

Ключевые слова: фармакологическая безопасность, атеросклероз, аторвастатин, триметазидин, экспериментальная гиперлипидемия

I. M. Bilai, A. V. Tsys, E. O. Mikhailuk

Pharmacological safety of atorvastatin with trimethazidine combination in experimental hyperlipidemia

Of great interest are combinations of hypolipidemic drugs, particularly those from the group of statins (atorvastatin, a reductase inhibitor of HMG-CoA) with a metabolitotropic drug trimethazidine.

The aim of the study was to evaluate the effect of trimethazidine on the safety (side effects) of atorvastatin in rats with hyperlipidemia.

For the study of hypolipidemic activity, white laboratory male Wistar rats weighing 180–200 g were used. 4 groups of 7 laboratory animals were formed: 1 group – intact (intra-gastric saline was injected), 2 groups – control pathology (experimental hyperlipidemia), 3 group – hyperlipidemia and atorvastatin which was administered at a dose of 17,2 mg/kg (in the equivalent of a daily dose of 20 mg for humans), group 4 – a combination of atorvastatin 17,2 mg/kg with trimethazidine (0,5 mg/100 g) was administered. For the modeling of hyperlipidemia, a «vitamin» model was used (S. K. Y. Jousufzai, M. Siddiqi, 1976). As the safety markers of atorvastatin the levels of cytolytic enzymes (ALT, AST) in serum were assessed by the immune enzyme method using Karmie's laboratory kits and the De Rithis coefficient was calculated. The activity of creatine phosphokinase (CPK) and lactate dehydrogenase (LDH) (cardio- and myotoxicity markers) was determined by H. U. Bergmeyer's method.

The results obtained indicate that trimethazidine reduced the cytotoxicity of atorvastatin, which was reflected in a decrease the levels of AST, ALT, in rats' serum and their ratios (De Rithis coefficient) compared with the control group and the atorvastatin group. The CPK and LDH activities also decreased with the combination of atorvastatin and trimethazidine by almost 2-fold compared with the control group and also beneficially differed from that of the atorvastatin group. Combination of the above drugs leads to reduction of atorvastatin side effects in rats due to cytoprotective effect of trimethazidine.

Key words: pharmacological safety, atherosclerosis, atorvastatine, trimetazidine, experimental hyperlipidemia

Надійшла: 21 квітня 2018 р.

Контактна особа: Білай Іван Михайлович, доктор медичних наук, професор, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 96 795 98 28.
Електронна пошта: belay250455@gmail.com