

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ

*С.І. Лещенко*

### Резюме

У комплексному лікуванні 72 хворих із хронічним легене-вим серцем застосовували препарат омега-3 поліненасичених жирних кислот Теком. Це сприяло зменшенню ступеня легене-вої недостатності і об'єму підтримуючої терапії сечогінними за-собами і периферійними вазодилаторами. Теком впливав як на плазмові, так і на судинно-тромбоцитарні ланки гемостазу. Спостерігалось зменшення ступеня гіперкоагуляції крові, підви-щення фібринолітичної активності у хворих з ознаками пригні-чення фібринолізу, зменшення вмісту фібриногену крові, віро-гідне зменшення кількості випадків гіперагрегації, особливо різко вираженої гіперагрегації тромбоцитів. Покращилися по-казники кривої потік-об'єм форсованого видиху і структура за-гальної ємності легень. Теком покращував показники гемоди-наміки і зменшував тиск у легеневої артерії, сприяв нормаліза-ції показника напруги вуглекислого газу в крові, зменшував ступінь артеріальної гіпоксемії, покращував кислотно-основний стан крові. Результати дозволяють рекомендувати застосуван-ня  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот у комплексному ліку-ванні хворих із хронічним легеневим серцем.

## EFFICACY OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN COMPLEX TREATMENT OF COR PULMONALE PATIENTS

*S.I. Leshchenko*

### Summary

The preparation of omega-3 polyunsaturated fatty acids (Tekom) has been used in complex treatment of 72 patients with cor pulmonale. Tekom reduced respiratory failure and decreased the need in diuretics and peripheral vasodilators. The medication influenced both plasma and platelet hemostasis. We observed a reduction of hypercoagulation, an improved fibrinolytic activity in patients with suppressed fibrinolysis, decreased level of fibrinogen. The indices of flow-volume curve and a structure of total lung capacity have also improved. Tekom had positive effect on hemodynamics, reduced pulmonary artery pressure and improved gas exchange. The obtained data allow to recommend an administration of omega-3 polyunsaturated fatty acids in complex treatment of patients with cor pulmonale.

УДК 615.03:574.586.2-02:612.11

**В.К. Гаврисюк, И.А. Панащук, С.И. Лещенко, Я.А. Дзюблик, Н.Д. Морская**

## АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТЕКОМ-А

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины*

Теком-А представляет собой комбинированный препа-рат, состоящий из Текома (смесь с высоким содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в виде раствора. Каж-дая капсула содержит 0,5 г Текома и 0,007 г АСК.

Исследование влияния Текома на состояние гемоста-за показало, что в клинических условиях эффект препа-рата на показатели агрегации тромбоцитов проявляется не раньше, чем через 2–3 недели от начала терапии. Это обусловлено необходимостью постепенного уменьшения содержания в клеточных мембранах арахидоновой кис-лоты (донатора тромбоксана  $A_2$  — индуктора агрегации) путем ее замещения омега-3 ПНЖК [1]. Таким образом, Теком является малоэффективным при острых состояни-ях, сопряженных с гиперкоагуляцией крови (острые тромбозы, тромбофлебиты, обострение ишемической болезни сердца, тромбинфарктные пневмонии).

Вместе с тем, омега-3 ПНЖК имеют и существенное преимущество по сравнению с АСК — в связи с накоп-лением в фосфолипидной оболочке клеточных мембран, их антиагрегантное действие сохраняется на протяжении нескольких недель после окончания курса лечения. Кроме того, омега-3 ПНЖК оказывают влия-ние и на плазменное звено гемостаза (активируют про-цессы фибринолиза, снижают уровень фибриногена).

Целью создания комбинированного препарата (омега-3 ПНЖК + АСК) явилось получение быстрого антиагрегантного эффекта, более эффективная коррек-

ция состояния системы гемостаза за счет влияния на ее плазменное звено и пролонгирование эффекта после окончания курса лечения. Применение препарата в ви-де желатиновых капсул будет способствовать уменьше-нию раздражающего действия АСК на слизистую обо-лочку желудка, поскольку целостность желатиновой ка-псулы нарушается в основном в тонком кишечнике.

Одной из важнейших проблем при разработке Те-кома-А была проблема выбора дозы аспирина. Извест-но, что с целью получения антиагрегационного эффек-та на тромбоциты оптимальными являются низкие дозы АСК (80–100 мг в сутки). Более высокие дозы АСК, применяемые обычно для оказания противовоспалит-ельного действия, не приводят к дальнейшему сниже-нию концентрации тромбоксана  $A_2$ , но вместе с тем обуславливают торможение синтеза простаглицина — ингибитора агрегации тромбоцитов [4, 5, 6].

Мы выбрали еще более низкую дозу АСК (56 мг в сут-ки — 8 капсул по 7 мг в каждой) в связи с тем, что омега-3 ПНЖК и АСК характеризуются весьма близкими механиз-мами антиагрегантного действия, и при их сочетанном при-менении наблюдается взаимопотенцирующий эффект [3].

Однако фармакодинамические свойства омега-3 ПНЖК в клинических условиях в отличие от проб *in vitro* [2], проявляются через 2–3 недели от начала ле-чения. В связи с этим, при проведении I фазы клини-ческих испытаний одной из основных задач, наряду с исследованием безопасности, было изучение вопроса, достаточна ли доза АСК, равная 56 мг в сутки, для по-лучения быстрого антиагрегантного эффекта.

© ГАВРИСЮК В.К., ПАНАЩУК И.А., ЛЕЩЕНКО С.И., ДЗЮБЛИК Я.А., МОРСКАЯ Н.Д., 2002

С этой целью было обследовано 16 больных хроническим обструктивным бронхитом вне обострения (4 женщины и 12 мужчин в возрасте от 40 до 53 лет). Легочная недостаточность I степени имела место в 6 случаях, II степени — в 10. Группу больных составили лица, которые в течение последних 2 недель не принимали лекарственные препараты, обладающие антиагрегантными свойствами.

Оценку агрегационной способности тромбоцитов проводили с использованием индуктора агрегации АДФ в двух дозах — 1 мкмоль/л и 5 мкмоль/л. Анализировали амплитуду волны первой ( $A_I$  %) и второй ( $A_{II}$  %) фазы агрегации. В качестве признаков гиперагрегации тромбоцитов в ответ на действие АДФ в дозе 1 мкмоль/л рассматривали отсутствие фазы дезагрегации на кривой, при этом  $A_I = A_{II}$ . Как резко выраженную гиперагрегацию тромбоцитов рассматривали появление второй волны агрегации, при этом  $A_{II} > A_I$ . Дозу индуктора, равную 5 мкмоль/л, использовали в случае получения нормальной кривой в ответ на дозу 1 мкмоль/л для определения возможных нарушений агрегационной способности тромбоцитов. В норме на кривой агрегации в ответ на дозу 5 мкмоль/л АДФ не наблюдается фаза дезагрегации.

В качестве контроля использовали результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов у 15 здоровых лиц. Исследование проводили на протяжении двух дней. В первый день утром натощак осуществляли забор крови для оценки агрегационной способности тромбоцитов. После этого пациент принимал 8 капсул Текома-А на протяжении дня в 4 приема. На следующий день утром проводили повторный забор крови для изучения состояния агрегации тромбоцитов.

Среднестатистические данные, приведенные в таблице, свидетельствовали о наличии в исходном состоянии больных резко выраженной гиперагрегации тромбоцитов ( $A_{II} > A_I$ ,  $A_{II}/A_I > 1$ ). После приема суточной дозы Текома-А на следующий день кривая агрегации в целом по группе приближалась по конфигурации к нормальной (за первой волной агрегации следовала волна гипоагрегации,  $A_{II} < A_I$ ,  $A_{II}/A_I < 1$ ).

Таблица

**Влияние препарата Теком-А на АДФ-индуцированную (1 мкмоль/л) агрегацию тромбоцитов ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Группа больных (n=16)		P
		в исходном состоянии	на следующий день после приема 4,0 г Текома-А	
	1	2	3	
$A_I$ (%)	17,2±2,8	22,3±4,1	21,8±4,0	
$A_{II}$ (%)	12,2±2,9	25,4±4,8	15,3±4,3	$P_{1-2} < 0,05$
$A_{II}/A_I$	0,50±0,07	1,39±0,24	0,65±0,06	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$

Анализ каждого случая в отдельности показал, что в исходном состоянии признаки гиперагрегации отмечались только у 8 пациентов, из них у 5 имела место резко выраженная гиперагрегация тромбоцитов. У остальных больных показатели агрегационной способности тромбоцитов соответствовали нормальному уровню. На следующий день после приема Текома динамика показателей, отраженная в среднестатистических данных, наблюдалась только в случаях с исходной гиперагрегацией. У больных с нормальными показателями агрегацион-

ной способности тромбоцитов существенных изменений не наблюдалось. Необходимо отметить, что полученные данные несколько отличались от результатов проведенного ранее изучения влияния Текома-А в исследованиях *in vitro*, в которых препарат оказывал более выраженное гипоагрегационное действие вплоть до полного ингибирования агрегационной способности тромбоцитов [2].

Тем не менее, полученные результаты позволяют заключить, что у больных с гиперагрегацией тромбоцитов препарат Теком-А оказывает выраженное гипоагрегационное действие. Быстрое проявление антиагрегантных свойств Текома-А обусловлено влиянием содержащейся в препарате ацетилсалициловой кислоты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Лещенко С.И. Влияние препарата Теком на метаболизм арахидоновой кислоты у больных с хроническим легочным сердцем // Укр. пульмонолог. журнал. — 1998. — № 4. — С. 35–36.
2. Гаврисюк В.К., Панащук И.А., Лещенко С.И. Изучение антиагрегационных свойств препарата Теком-А *in vitro* // Таврийский медико-биологический вестник. — 2000. — Т. 3, № 1–2. — С. 20–23.
3. Калугин С.А., Петрухина Г.Н., Макаров В.А. Влияние нового отечественного концентрата п 3 полиненасыщенных жирных кислот Эпадена на функциональную активность тромбоцитов *in vitro* // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 45–50.
4. Clarke R.J., Majo G., Price P. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled — release aspirine // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 1137–1141.
5. Dabaghi S.F., Kamat S.G., Payne I. Effects of low-dose aspirin on *in vitro* platelet aggregation in the early minutes after ingestion in normal subjects // Amer. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 74, № 7. — P. 720–723.
6. Feng D., McKenna C., Murillo J. Effects of aspirin dosage and enteric coating on platelet reactivity // Amer. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80, № 2. — P. 189–193.

#### АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТЕКОМ-А

*В.К. Гаврисюк, И.А. Панащук, С.И. Лещенко, Я.А. Дзюблик, Н.Д. Морская*

Резюме

Теком-А — комбинированный препарат, содержащий в желатиновой капсуле 0,5 г Текома (смесь с высоким содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот) и 0,007 г ацетилсалициловой кислоты. У 16 больных хроническим обструктивным бронхитом проведено изучение влияния однодневного приема Текома-А (4,0 г) на состояние АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. У больных с гиперагрегацией тромбоцитов Теком-А оказывает выраженное гипоагрегационное действие. Быстрое проявление антиагрегантных свойств Текома-А обусловлено влиянием содержащейся в препарате ацетилсалициловой кислоты.

#### ANTIAGGREGATIVE PROPERTIES OF NOVEL MEDICINE TEKOM-A

*V.K. Gavriskyuk, I.A. Panashchuk, S.I. Leshchenko, Ya.A. Dzyublik, N.D. Morskaya*

Summary

Tekom-A is a combined medicine, containing 0,5 g of Tekom (a mixture with high content of omega-3 polyunsaturated fatty acids) and 0,007 g of acetylsalicylic acid in gelatin capsule. We have studied an influence of Tekom-A (4,0 g), administered for 1 day, on ADP-induced platelet aggregation in 16 chronic obstructive bronchitis patients. In patients with platelets hyperaggregation Tekom-A caused marked antiaggregative effect. A rapid manifestation of the antiaggregative effects of Tekom-A is mediated by the presence of the acetylsalicylic acid in the medicine.