

Гіполіпідемічна ефективність пробіотика *Lactobacillus plantarum* у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Мета роботи — оцінка гіполіпідемічного ефекту пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* шляхом порівняння ефективності комбінації вказаного пробіотика та симвастатину з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Досліджувану популяцію складали пацієнти обох статей у віці 30–70 років з ІХС та дисліпідемією, дослідження було проведене як відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне. 46 пацієнтів були розподілені на дві групи: основна, в якій призначався пробіотик на основі *Lactobacillus plantarum* та симвастатин у дозі 20 мг, і контрольна, де призначалась монотерапія симвастатином у дозі 20 мг. Дослідження тривало 13 тиж та включало 5 візитів: перші 2 скринінгові, наступні 3 — через 4, 8, 12 тиж лікування досліджуваними препаратами, протягом яких оцінювались показники ліпідограми. Первинними кінцевими змінними ефективності були рівні загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на момент завершення дослідження.

Результати та обговорення. Через 12 тиж спостерігалось статистично достовірне зниження рівня ЗХ ($p = 0,038$) та ЛПНЩ ($p = 0,047$) в основній групі порівняно з контрольною, при цьому критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЗХ та ЛПНЩ через 12 тиж на 20 % і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (24,3 та 31 % відповідно), на відміну від контрольної групи (11,9 та 13,4 % відповідно). Суттєвих змін показників ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів при порівнянні комбінованої терапії та монотерапії симвастатином виявлено не було. Такі результати вказують на те, що пробіотичні бактерії *Lactobacillus plantarum* мають додатковий гіпохолестеринемічний ефект.

Висновки. Комбінація симвастатину та пробіотика на основі *Lactobacillus plantarum* є більш ефективною в зниженні рівнів ЗХ та ЛПНЩ в порівнянні з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією. Отже, застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* може бути рекомендоване як додаткова або альтернативна гіполіпідемічна терапія.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, пробіотик, *Lactobacillus plantarum*.

Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) — одна з головних причин смерті в усьому світі, а саме 17,7 млн смертельних випадків на рік, переважно внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту [27]. При цьому в Європі на їх частку припадає 45 % смертей, більш високі показники спостерігаються в країнах Центральної та Східної Європи [26].

Основними факторами серцево-судинного ризику (ССР) є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, ожиріння та інші. Підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) відіграють основну роль у прогресуванні ЗССС, причому зниження ЛПНЩ на кожний 1,0 ммоль/л приводить до зменшення серцево-судинної смертності та нефатального інфаркту міокарда на 25 % [16]. Для корекції дисліпідемії первинними є немедикаментозні



В.П. Шипулін,
В.В. Чернявський,
А.В. Неверовський,
Л.М. Парунян

Національний
медичний університет
імені О.О. Богомольця,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Неверовський Артем Валерійович
ст. лаборант кафедри внутрішньої
медицини № 1

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: artemneverovskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
5 вересня 2018 р.

втручання, які полягають у застосуванні здорової дієти та фізичної активності, однак вони є ефективними в разі низького та середнього ССР за шкалою SCORE [1]. Проте у пацієнтів з вищими рівнями ССР та високими цифрами ЛПНЩ необхідне додаткове фармакологічне лікування, спрямоване на зниження ЗХ та ЛПНЩ. Згідно сучасних клінічних рекомендацій, серед ліпідознижуючих препаратів рекомендованими в якості першої лінії є інгібітори 3-гідрокси-3-метил-КоА-редуктази — статини. Проте в низці випадків не вдається досягнути цільових рівнів ЗХ та ЛПНЩ, до того ж, їх застосування навіть у середніх дозах може призводити до підвищення активності печінкових трансамін (АЛТ, АСТ), міалгій та міопатій, що є причиною відміни цих медикаментів [1, 16]. Зважаючи на це, актуальним є пошук новітніх шляхів корекції дисліпідемії як у монотерапії, так і в ад'ювантній терапії на додачу до статинів.

Протягом останніх років активно вивчається вплив мікробіома на різноманітні фактори ССР [11–13]. Особливої уваги заслуговує корекція мікробіома шляхом застосування пробіотиків, які впливають на обмін холестерину. У низці експериментальних досліджень на тваринах [10, 29] та клінічних досліджень за участю людей [19, 20, 24] було виявлено, що різноманітні штами бактерій у складі пробіотиків при їх застосуванні знижують рівні ЗХ та ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ) та підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). До того ж, якісний та кількісний склад людського мікробіома та його корекція пробіотиками, за попередніми даними, здатні модифікувати ліпідознижуючу ефективність статинів [8, 25].

Були запропоновані різноманітні механізми ліпідознижуючого ефекту пробіотиків, які є видо- та штамоспецифічними [7, 18]. Одним з головних та найбільш дієвих механізмів є збільшення виведення з калом холестерину з жовчними кислотами за рахунок продукції гідролази жовчних солей (BSH-bile salt hydrolase). Одним з представників BSH-продукуючих пробіотичних бактерій є *Lactobacilli*. В експериментальних та клінічних дослідженнях застосування цих пробіотичних бактерій сприяло суттєвому зниженню рівнів ЗХ та ЛПНЩ та підвищенню ЛПВЩ [3, 4, 28]. При цьому деякі автори зазначають, що *Lactobacilli* підвищують ефективність статинів [8]. Крім впливу на обмін холестерину, *Lactobacilli*-вмісні пробіотики показали ефективність в модифікації інших чинників ССР: ожиріння, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому [14, 22, 23]. Однак їх застосування потребує подальшого вивчення, особливо в клі-

нічних дослідженнях, оскільки наявних даних поки що недостатньо для прийняття впевненого рішення щодо використання в клінічній практиці у пацієнтів з дисліпідемією.

Серед альтернативних шляхів покращення ліпідного профілю заслуговує на увагу й застосування полікозанолу — суміші первинних аліфатичних спиртів, отриманих з цукрової тростини. Ефект полікозанолу полягає у збільшенні рівня ЛПВЩ та покращенні їх функціональної активності за рахунок пригнічення протеїну — переносника холестеринового ефіру. Крім того, його використання сприяє зниженню артеріального тиску [2, 5, 9]. Також низка досліджень виявили, що комбіноване застосування статинів та полікозанолу покращує терапевтичну відповідь на статинотерапію за рахунок зниження рівня PCSK9 [6].

Мета роботи — порівняльна оцінка гіполіпідемічного ефекту та переносимості комбінації препаратів: капсул, що містять живу активну культуру *Lactobacillus plantarum* у кількості $2 \cdot 10^9$ КУО та полікозанол 10 мг в одній капсулі, і таблеток, що містять симвастатин у дозі 20 мг, з монотерапією препаратом симвастатин у дозі 20 мг у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та дисліпідемією.

Завдання дослідження:

1. Оцінити переносимість та безпечність призначення комбінації досліджуваних препаратів у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією протягом 12 тиж.
2. Оцінити вплив комбінації досліджуваних препаратів на рівні ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ у плазмі крові пацієнтів з ІХС та дисліпідемією протягом 12 тиж.
3. Порівняти отримані результати в досліджуваних групах, оцінити статистичну достовірність.

Матеріали та методи

Клінічне дослідження було проведено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», вимог Good Clinical Practice (належна клінічна практика), етичних принципів Хельсінської декларації. Письмова інформована згода на участь у дослідженні отримувалась від усіх пацієнтів перед початком дослідження.

Досліджувану популяцію складали пацієнти обох статей у віці 30–70 років з ІХС та дисліпідемією. Критеріями включення були: чоловіки та жінки віком 30–70 років включно; встановлена ІХС; рівень ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л; рівень ЗХ $> 5,0$ ммоль/л; пацієнти, що раніше не отримували статини або отримували їх більш ніж за 6 міс до скринінгу; для жінок репродуктивного

віку — негативний результат тесту на вагітність; інформована письмова згода. Критеріями виключення були: підвищена чутливість до досліджуваних препаратів; прийом будь-яких гіполіпідемічних препаратів протягом 4 тиж до скринінгу; вагітність та лактація; рівень ЗХ $\geq 9,0$ ммоль/л або ТГ $> 4,5$ ммоль/л; вторинні форми дисліпідемії; нестабільна стенокардія напруження, хронічна серцева недостатність III–IV ФК за NYHA, гіпертрофічна кардіоміопатія; індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 32 кг/м²; хронічне захворювання печінки з елевацією печінкових трансаміназ більше 3 верхніх меж норм; гострі захворювання протягом 2 міс до початку дослідження; міопатія; ендокринні захворювання; артеріальна гіпотензія; зловживання алкоголем; одночасний прийом активних інгібіторів СYP3A4; участь в інших клінічних дослідженнях.

Дизайн дослідження. Характеристики дослідження: відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне. Дослідження проводилось у два етапи: етап скринінгу тривалістю до 5 діб та етап терапії досліджуваними препаратами тривалістю 12 тиж. Пацієнти спостерігались в амбулаторному режимі та відвідували дослідницький центр у заплановані дати візитів. Допускалося відхилення від запланованих дат візитів на 1–2 доби.

Протягом жовтня—грудня 2017 р. 62 потенційних учасники дослідження пройшли етап скринінгу, серед яких 46 пацієнтів було відібрано для подальшої участі в клінічному дослідженні та рандомно розподілено за допомогою програми Excel у співвідношенні 1 : 1 на дві групи: основну та контрольну. Під час етапу терапії з дослідження вибули 6 пацієнтів за особистими обставинами. Повністю завершили всі етапи дослідження 40 пацієнтів (17 чоловіків, 23 жінки).

Лікування досліджуваними препаратами проводилось на тлі базисної терапії основного кардіологічного захворювання (β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики, ацетилсаліцилова кислота). Протягом дослідження не дозволявся прийом наступних медикаментів: пребіотики, пробіотики, антибіотики, послаблюючі засоби, інші гіполіпідемічні препарати. Учасники дослідження були проінструктовані стосовно дотримання ними стандартної дієти, без суттєвих змін протягом дослідження.

Пацієнти основної групи отримували комбінацію досліджуваних препаратів: капсули, що містять живу активну культуру *Lactobacillus plantarum* у кількості $2 \cdot 10^9$ КУО та полікозанол 10 мг в одній капсулі, по 1 капсулі 1 раз на добу, та таблетки, що містять симвастатин у дозі 20 мг, по 1 таблетці 1 раз на добу (пробіотик виробни-

цтва ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»; таблетки симвастатину — препарат «Зокор» у дозі 20 мг виробництва компанії «Merk Sharp & Dohme Idea Inc»).

Пацієнти контрольної групи отримували: таблетки, що містять симвастатин у дозі 20 мг, по 1 таблетці 1 раз на добу (таблетки симвастатину — препарат «Зокор» у дозі 20 мг виробництва компанії «Merk Sharp & Dohme Idea Inc»).

Графіки візитів та виконувани обстеження. Дослідження включало 5 візитів: перші 2 візити відповідали скринінговому етапу, наступні 3 візити — етапу лікування (через 4, 8 та 12 тиж від початку прийому досліджуваних препаратів). Збір анамнезу, отримання письмової інформованої згоди виконувались під час першого візиту. Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення, рандомізація та призначення відповідних досліджуваних препаратів — під час другого візиту (через 2–3 доби після першого візиту).

Об'єктивний огляд, антропометричні вимірювання (маси тіла, розрахунок ІМТ), вимірювання артеріального тиску проводились під час першого, третього, четвертого та п'ятого візитів. ЕКГ — під час першого та п'ятого візитів.

Збір крові для загального та біохімічного (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, ЛФ, ГГТП) аналізів крові виконувався під час першого, третього та п'ятого візитів. Збір крові для вимірювання ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ — під час першого, третього, четвертого та п'ятого візитів. Після забору та відповідної підготовки (центрифугування, заморожування) у дослідницькому центрі зразки крові транспортувались до Synevo Central Lab (Київ), де виконувались відповідні дослідження.

Оцінка ефективності. Первинними кінцевими змінними ефективності були рівні ЗХ та ЛПНЩ на момент завершення дослідження. Головною змінною даного дослідження була комбінована, дихотомічна, категоріальна змінна. Препарат вважався ефективним, якщо виконувалась будь-яка з наступних умов: досягнення цільового рівня ЗХ ($\leq 4,5$ ммоль/л) або зниження вихідного рівня ЗХ на 20 % і більше; досягнення цільового значення ЛПНЩ ($\leq 2,5$ ммоль/л) або зниження вихідного рівня ЛПНЩ на 20 % і більше.

Вторинними кінцевими змінними були: частка пацієнтів контрольної групи, в яких вдалося досягти цільових рівнів ЗХ та ЛПНЩ; абсолютні та відносні зміни ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ у пацієнтів досліджуваних груп.

Статистичний аналіз. Для аналізу однорідності груп використовувались методи описової та кількісної статистики з використанням критеріїв Шапіро—Уїлка, Стюдента, Манна—Уїтні, χ -квадрат Пірсона, Фішера. Для аналізу ефек-

Таблиця 1. Рівні ЗХ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, М (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	6,07 (0,23)	4,79 (0,158)	4,85 (0,129)	4,59 (0,13)
Контрольна	5,96 (0,17)	5,1 (0,196)	5,33 (0,21)	5,25 (0,21)
p-Значення	0,38	0,08	0,052	0,038

Примітка. М — середнє арифметичне значення; m — похибка середнього арифметичного значення. Так само в табл. 2—4.

Таблиця 2. Рівні ЛПНЩ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, М (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	4,32 (0,199)	3,09 (0,12)	3,1 (0,13)	2,98 (0,09)
Контрольна	3,88 (0,12)	3,15 (0,168)	3,42 (0,16)	3,36 (0,15)
p-Значення	0,054	0,35	0,066	0,047

Таблиця 3. Рівні ЛПВЩ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, М (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	1,41 (0,115)	1,35 (0,1)	1,42 (0,1)	1,29 (0,1)
Контрольна	1,44 (0,06)	1,41 (0,07)	1,44 (0,075)	1,39 (0,069)
p-Значення	0,44	0,23	1,1	0,14

тивності в досліджуваних групах: для первинних та вторинних змінних обчислювались частота та частка (%) для кожної групи; для вторинних змінних використовувалась описова статистика та обчислення відносних змін на основі середніх арифметичних; дисперсний аналіз за змішаною моделлю для оцінки динаміки змін. Для порівняння ефективності між групами використовувались критерії Стюдента або Манна—Уїтні, коваріаційний аналіз. Різниця між групами дослідження вважалась статистично достовірною за умов значення $p < 0,05$. Застосовувалось програмне забезпечення Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Вихідні демографічні (стать, вік) та антропометричні (маса тіла, ІМТ) характеристики пацієнтів у досліджуваних групах не мали статистично достовірної різниці, що вказує на однорідність основної та контрольної груп дослідження.

Загальний холестерин. Рівень ЗХ знижувався у пацієнтів як основної, так і контрольної груп дослідження вже через 4 тиж від початку прийому досліджуваних препаратів, при цьому більш виражено у пацієнтів основної групи дослідження. Через 12 тиж спостерігалось статистично достовірне ($p = 0,038$) зниження рівня ЗХ в основній групі порівняно з контрольною (табл. 1)

Критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЗХ через 12 тиж на 20 % і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (24,3 %) на відміну від контрольної (11,9 %).

Ліпопротеїни низької щільності. Показники ЛПНЩ знижувались у пацієнтів обох груп дос-

лідження протягом 12 тиж лікування досліджуваними препаратами, однак більш виражений ефект спостерігався в основній групі. Через 12 тиж дослідження зниження ЛПНЩ у пацієнтів основної групи було статистично достовірнішим ($p = 0,047$) порівняно з контрольною (табл. 2).

Критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЛПНЩ через 12 тиж на 20 % і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (31 %) на відміну від контрольної групи (13,4 %).

Ліпопротеїни високої щільності. ЛПВЩ через 12 тиж лікування не мали тенденції до збільшення ні в основній, ні в контрольній групах дослідження (табл. 3).

Тригліцериди. Рівні ТГ мали незначну тенденцію до зниження в обох групах дослідження, при цьому через 4 тиж лікування спостерігались статистично достовірно нижчі показники у пацієнтів основної групи ($p = 0,045$) порівняно з контрольною. Однак така різниця, ймовірно, пов'язана з нижчими вихідними показниками ТГ в основній групі (табл. 4).

Оцінка переносимості та безпечності. Протягом дослідження у частини пацієнтів як основної, так і контрольної груп дослідження спостерігалось підвищення рівнів печінкових трансаміназ, що не перевищувало двох верхніх меж норми, що є одним з очікуваних побічних ефектів статинів і не потребує відміни препарату. Троє пацієнтів (один з основної групи, двоє з контрольної) скаржились на біль у спині, який, однак, турбував їх протягом першого тижня прийому препарату, що також імовірно пов'язано з прийомом статинів. Пацієнти продовжили участь у дослідженні.

Таблиця 4. Рівні ТГ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, М (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	1,48 (0,18)	1,47 (0,16)	1,368 (0,19)	1,44 (0,2)
Контрольна	1,99 (0,23)	2,08 (0,21)	1,88 (0,22)	1,75 (0,18)
p-Значення	0,059	0,045	0,056	0,09

Інших побічних ефектів, включаючи різні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, не спостерігалось. Отже, досліджувані препарати показали добру переносимість та безпечність.

Результати дослідження показали, що комбінація симвастатину та пробіотики на основі *Lactobacillus plantarum* і полікозанолу приводили до статистично більш достовірного зниження рівнів ЗХ та ЛПНЩ порівняно з монотерапією симвастатином. При цьому досягнути терапевтичного ефекту (зниження ЗХ та ЛПНЩ на 20% і більше) вдалося тільки при застосуванні комбінованої терапії, тоді як монотерапія симвастатином у дозі 20 мг не забезпечила повного ефекту. Суттєвих змін показників ЛПВЩ та ТГ при порівнянні комбінованої терапії та монотерапії симвастатином не виявлено.

Такі результати дослідження вказують на те, що пробіотичні бактерії *Lactobacillus plantarum* мають додатковий гіпохолестеринемічний ефект, що корелює з результатами попередніх досліджень із застосуванням цього штаму *Lactobacillus* [3, 4, 28]. Вплив цих бактерій на показники ліпідограми ймовірно обумовлений наявністю в їх складі гідролази жовчних солей, завдяки якій відбувається елімінація жовчних кислот (ЖК) з enteroгепатичної циркуляції, що, відповідно, стимулює використання печінкою ендogenous холестерину для продукції ЖК. Таким чином, виведення з калом та утилізація для синтезу ЖК забезпечується гіполіпідемічним ефектом *Lactobacillus plantarum* [7, 18]. Стосовно впливу полікозанолу на показники ліпідограми, на наш погляд, він не мав суттєвого значення, до того ж, дані щодо його впливу на ЗХ та ЛПНЩ є суперечливими [17].

Останні дослідження показують, що корекція одного з головних факторів ССР — ЛПНЩ має суттєвий вплив на зниження загальної і серцево-судинної смертності та потенційно фатальних серцево-судинних подій, особливо при вихідних рівнях ЛПНЩ > 100 мг/дл (2,58 ммоль/л) [15, 21]. При цьому зниження ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л асоційовано зі зниженням ризику потенційно фатальних серцево-судинних подій на 29,8% (відносний ризик (RR) складає 0,77 (95% ДІ) [21]. До того ж, більш виражене та інтенсивне зниження рівня ЛПНЩ асоційоване з більш вираженим зниженням смертності та ССР [15]. Тому *Lactobacillus plantarum* є потенційними пробіотичними бактеріями, що знижує загальну і серцево-судинну смертність та ССР.

Негативні побічні ефекти статинів (гепатотоксичність, міотоксичність) та в низці випадків висока вартість часто обмежують їх застосування в клінічній практиці, або виникає необхідність їх відміни. Тому альтернативні медикаменти, у тому числі пробіотики на основі *Lactobacillus plantarum*, з добрими показниками переносимості, безпечності та ефективності дозволяють знижувати дозу статинів або можуть стати альтернативою останніх.

Висновки

1. Комбінація симвастатину та пробіотики на основі *Lactobacillus plantarum* є більш ефективною в зниженні рівнів ЗХ та ЛПНЩ у порівнянні з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією.

2. Застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* може бути рекомендоване як додаткова або альтернативна гіполіпідемічна терапія.

Конфлікту інтересів немає (робота виконувалась за фінансової підтримки ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»). **Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження, аналіз та узагальнення його результатів — В.П. Шитулін, В.В. Чернявський, А.В. Неверовський, Л.М. Парунян; обстеження пацієнтів — В.В. Чернявський, А.В. Неверовський, Л.М. Парунян; статистична обробка результатів, написання статті — А.В. Неверовський; редагування — В.П. Шитулін, В.В. Чернявський.

Список літератури

1. Catapano A.L., Graham I., Baker G.D. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016.— Vol. 37.— P. 2999—3058. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
2. Cho K.H., Kim S.J., Yadav D. et al. Consumption of Cuban

Policosanol Improves Blood Pressure and Lipid Profile via Enhancement of HDL Functionality in Healthy Women Subjects: Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Study // Oxid. Med. Cell. Longev.— 2018. Vol.— 2018.— P. 15. doi: 10.1155/2018/4809525.

3. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S. et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum*

- ECGC13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults // PLoS One.— 2017.— Vol. 12 (12).— P. e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964.
4. Fuentes M.C., Lajo T., Carrión J.M., Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults // Br. J. Nutr.— 2013.— Vol. 109 (10).— P. 1866—1872. doi: 10.1017/S000711451200373X.
 5. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent // Am. Heart. J. 2002.— Vol. 143 (2).— P. 356—365.
 6. Guo Y.L., Xu R.X., Zhu C.G. et al. Policosanol Attenuates Statin-Induced Increases in Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 When Combined with Atorvastatin // Evid. Based Complement. Alternat. Med.— 2014.— Vol.— 2014.— P. 926087. doi: 10.1155/2014/926087.
 7. Ishimwe N., Daliri E.B., Lee B.H. et al. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics // Mol. Nutr. Food Res.— 2015.— Vol. 59 (1).— P. 94—105. doi: 10.1002/mnfr.201400548.
 8. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., H. Zhu et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment // PLoS One.— 2011.— Vol. 6(10).— P. e25482. doi: 10.1371/journal.pone.0025482.
 9. Kim J.Y., Kim S.M., Kim S.J. et al. Consumption of policosanols enhances HDL functionality via CETP inhibition and reduces blood pressure and visceral fat in young and middle-aged subjects // Int. J. Mol. Med.— 2017.— Vol. 39 (4).— P. 889—899. doi: 10.3892/ijmm.2017.2907.
 10. Kim S.J., Park S.H., Sin H.S. et al. Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats // Nutrients.— 2017.— Vol. 9 (3).— P. E293. doi: 10.3390/nu9030293.
 11. Koopena A.M., Groena A.K., Nieuwdorp M. Human microbiome as therapeutic intervention target to reduce cardiovascular disease risk // Curr. Opin. Lipidol.— 2016.— Vol. 27(6).— P. 615—622.
 12. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases // Nutrients.— 2017.— Vol. 9 (8).— P. E859. doi:10.3390/nu9080859.
 13. Miele L., Giorgio V., Alberelli M.A. et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk // Curr. Cardiol. Rep.— 2015.— Vol. 17 (120).— P. 7. doi: 10.1007/s11886-015-0671-z.
 14. Mingqian He, Bingyin Shi. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics // Cell Biosci.— 2017.— Vol. 7 (54).— P. 14. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
 15. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M. et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA.— 2018.— Vol. 319 (15).— P. 1566—1579. doi: 10.1001/jama.2018.2525.
 16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J.— 2016.— Vol. 37.— P. 2315—2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
 17. Reiner Z., Tedeschi-Reiner E., Romic Z. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients // Clin. Drug. Investig.— 2005.— Vol. 25.— P. 701—707.
 18. Reis S.A., Conceição L.L., Rosa D.D. et al. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics // Nutr. Res. Rev.— 2017.— Vol. 30(1).— P. 36—49. doi: 10.1017/S0954422416000226.
 19. Sharma S., Kurpad A.V., Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis. Indian // J. Public Health.— 2016.— Vol. 60(4).— P. 280—286. doi:10.4103/0019-557X.195859.
 20. Shimizu M., Hashiguchi M., T. Shiga et al. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (10). e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795.
 21. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA.— 2016.— Vol. 316 (12).— P. 1289—1297. doi:10.1001/jama.2016.13985.
 22. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Med.— 2015.— Vol. 47 (6).— P. 430—440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872.
 23. Tang W.H., Kitai T., Hazen G.S. Microbiota in Cardiovascular Health and Disease // Circ. Res.— 2017.— Vol. 120 (7).— P. 1183—1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
 24. Wang L., Guo M.J., Q. Gao et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2018.— Vol. 97(5). e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679.
 25. Wang L., Wang Y., Wang H. et al. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin // Lipids Health Dis.— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 151. doi: 10.1186/s12944-018-0801-x.
 26. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017.— Brussels: European Heart Network.— P.188.
 27. World Heart Day 2017. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/ (accessed 17 August 2018).
 28. Wu Y., Zhang Q., Ren Y., Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials // PLoS One.— 2017.— Vol. 12 (6).— P. e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868.
 29. Xie N., Cui Y., Yin Y.N. et al. Effects of two *Lactobacillus* strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet // BMC Complement. Altern. Med.— 2011.— Vol. 11 (53).— P. 11. doi: 10.1186/1472-6882-11-53.

В.П. Шипулин, В.В. Чернявский, А.В. Неверовский, Л.М. Парунян

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Гиполипидемическая эффективность пробиотика *Lactobacillus plantarum* у пациентов с ишемической болезнью сердца

Цель работы — оценка гиполипидемического эффекта пробиотиков на основе *Lactobacillus plantarum* путем сравнения эффективности комбинации указанного пробиотика и симвастина и монотерапии симвастином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Исследуемую популяцию составляли пациенты обоего пола в возрасте 30—70 лет с ИБС и дислипидемией, исследование проводилось как открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное. 46 пациентов были разделены на две группы: основная, в которой назначался пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* и симвастин в дозе 20 мг, и контрольная, где назначалась монотерапия симвастином в дозе 20 мг. Исследование длилось 13 нед и включало 5 визитов: первые 2 скрининговые, следующие 3 — через 4, 8, 12 нед лечения исследуемыми препаратами, в течение которых оценивались показатели липидограммы. Первичными конечными переменными эффективности были уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на момент завершения исследования.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед наблюдалось статистически достоверное снижение уровня ОХ ($p = 0,038$) и ЛПНП ($p = 0,047$) в основной группе по сравнению с контрольной, при этом критериев эффективности (снижение исходного уровня ОХ и ЛПНП через 12 нед на 20 % и больше) удалось достичь у пациентов основной группы (24,3 и 31 % соответственно) в отличие от контрольной (11,9 и 13,4 % соответственно). Существенных изменений показателей липопротеинов высокой плотности и триглицеридов при сравнении комбинированной терапии и монотерапии симвастатином не обнаружено. Такие результаты указывают на то, что пробиотические бактерии *Lactobacillus plantarum* имеют дополнительный гипохолестеринемический эффект.

Выводы. Комбинация симвастатина и пробиотика на основе *Lactobacillus plantarum* является более эффективной в снижении уровней ОХ и ЛПНП по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов с ИБС и дислипидемией. Таким образом, применение пробиотиков на основе *Lactobacillus plantarum* может рекомендоваться в качестве дополнительной или альтернативной гиполлипидемической терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, пробиотик, *Lactobacillus plantarum*.

V.P. Shipulin, V.V. Chernyavsky, A.V. Neverovsky, L.M. Parunyan

O.O. Bogomolets National Medical University named after, Kyiv

Hypolipidemic efficacy of probiotic *Lactobacillus plantarum* in patients with coronary heart disease

Objective — to evaluate the lipidlowering effect of probiotics *Lactobacillus plantarum* by comparing the efficacy of the combination of this probiotic and simvastatin with simvastatin monotherapy in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The study population consisted of patients of both sexes aged 30–70 years with CHD and dyslipidemia, the study design was an open, comparative, randomized, parallel. 46 patients were divided into 2 groups: the main group, who received a combination of probiotic *Lactobacillus plantarum* and simvastatin at a dose of 20 mg and a control group, who received simvastatin monotherapy at a dose of 20 mg. The study lasted 13 weeks and included 5 visits: the first two were screening visits, followed by three visits after 4, 8, 12 weeks of treatment, during which the lipid profile was evaluated. Primary final efficacy variables were total cholesterol (TC) and lowdensity lipoprotein (LDL) levels at the time of completion of the study.

Results and discussion. After 12 weeks, a statistically significant decrease in the levels of TC ($p = 0.038$) and LDL ($p = 0.047$) in the main group was observed compared to the control group, with efficacy criteria (reduction of TC and LDL after 12 weeks by 20 % and more) were achieved in the patients of the main group (24.3 and 31 % respectively), compared to the control group (11.9 and 13.4 %). There were no significant changes of HDL and TG when comparing the combination therapy and simvastatin monotherapy. These results indicate that probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* have an additional lipidlowering effect.

Conclusions. The combination of simvastatin and probiotic *Lactobacillus plantarum* is more effective in reducing levels of TC and LDL as compared to simvastatin monotherapy in patients with CHD and dyslipidemia. Thus, the use of probiotics *Lactobacillus plantarum* can be recommended as an additional or alternative lipidlowering therapy.

Key words: coronary heart disease, dyslipidemia, probiotic, *Lactobacillus plantarum*.