

В.И. Волков, д.м.н., профессор, В.И. Строна, к.м.н., Т.А. Ченчик, к.б.н., Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

# Гендерные особенности применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот у больных с ИБС

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре смертности населения развитых стран мира, при этом одной из основных причин является атеросклероз. С 60-70-х годов XX века в развитых странах Европы общая сердечно-сосудистая смертность постепенно снижается благодаря целенаправленной, подготовленной и контролируемой программе профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. В то же время в Украине ССЗ страдает от 12 до 14 млн жителей, в 2010 году причиной смерти в 67% случаев стали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения, развитие которых преимущественно обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Все эти удручающие данные свидетельствуют о необходимости совершенствования системы первичной и вторичной профилактики и лечения атеросклероза в нашей стране.**

В настоящее время наряду с использованием широко известных гиполипидемических препаратов (статинов, фибратов) продолжается поиск новых лекарственных средств, способных корректировать атеросклеротическое поражение сосудистого русла. В частности, появилась новая группа препаратов – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК).

В рекомендациях American Heart Association/American College of Cardiology и European Society for Cardiology предлагают употребление двух омега-3 ПНЖК морского происхождения – эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) – в дозе 1000 мг/сут для первичной и вторичной профилактики ССЗ, терапии последствий инфаркта миокарда и предотвращения внезапной сердечной смерти.

Известно, что омега-3 ПНЖК оказывают многофакторное действие на организм: антиагрегантное, гиполипидемическое, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, иммуномодулирующее и другие, в связи с чем у больных ИБС назначение препаратов этой группы целесообразно не только для снижения гипертриглицеридемии, но и для уменьшения риска других осложнений ИБС. К таким препаратам можно отнести комплексную диетическую добавку Рейтоил, которая является дополнительным источником омега-3 ПНЖК в сочетании с естественным источником витамина Е (масло ростков пшеницы).

Основная функция омега-3 ПНЖК при дислипидемии – гиполипидемическая – выражается в снижении синтеза триглицеридов (ТГ) и их транспортного белка аполипопротеина В в печени, а также в усилении экскреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Компоненты диетической добавки также принимают участие в изменении состава липидов клеточных мембран, в том числе мембран эритроцитов, которое характеризуется уменьшением содержания в них арахидоновой кислоты и увеличением уровня ЭПК. Вследствие этого возникает снижение синтеза тромбосана А2 и других двуненасыщенных эйкозаноидов (дериватов арахидоновой кислоты), которые усиливают агрегацию тромбоцитов. По данным литературы, препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, обладают выраженной антиаритмогенной активностью, стабилизируют показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), снижают риск внезапной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Масло ростков пшеницы является источником витамина Е, который

определяет антиоксидантные свойства Рейтоила, принимает участие в тканевом дыхании и других важных процессах тканевого метаболизма; защищает клетки и ткани от повреждающего действия чрезмерного количества свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. Тщательно подобранная доза витамина Е предупреждает также окисление ПНЖК.

Указанные свойства препарата позволяют предположить, что использование Рейтоила позволит оптимизировать лечение нарушений липидного обмена и способствовать коррекции характеристик ВСР у больных с сердечно-сосудистой патологией.

В то же время практически нет данных, оценивающих гендерные особенности применения омега-3 ПНЖК.

С целью изучить особенности действия Рейтоила на состояние липидного профиля, показатели ВСР в группе пациентов со стабильной стенокардией напряжения с учетом половых различий провели исследование.

## Материал и методы

Было обследовано 56 больных (30 мужчин и 26 женщин) со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по Канадской классификации и сердечной недостаточностью I-II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Средний возраст больных составил 58,1±1,3 года.

Всем участникам исследования назначалась базисная терапия, которая включала бета-адреноблокаторы (бисопролол 5-10 мг/сут), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут), статины (аторвастатин 10 мг/сут). Часть пациентов (13 человек) использовали короткодействующие нитраты в форме спрея по 1-2 ингаляции при приступах стенокардии. Лица, состояние которых требовало назначения других препаратов, в исследование не включались. Прием вышеперечисленных препаратов начинался не менее чем за месяц до начала исследования и продолжался в течение всего периода наблюдения.

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью III-IV ФК, систолическим артериальным давлением (АД) выше 180 мм рт. ст., диастолическим АД выше 115 мм рт. ст., синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой II-III степени, полной блокадой ножек пучка Гиса.

Все обследованные были распределены в две группы: в первую (основную) вошли 37 пациентов (22 мужчины и 15 женщин), принимавших в дополнение к базисной медикаментозной терапии

Рейтоил по 1 капсуле 3 раза в сутки после приема пищи, во вторую (контрольную) включили 19 пациентов (8 мужчин и 11 женщин), получавших только базисную терапию. Обе группы больных были сопоставимы по демографическим показателям, факторам риска и тяжести ИБС. Курс терапии продолжался 3 мес.

Всем пациентам проводили общеклинические обследования, рутинные лабораторные исследования, определение липидного спектра крови. Исследование ВСР осуществляли путем анализа суточного трехканального холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне синусового ритма с помощью автономного портативного регистратора.

ВСР оценивали по следующим показателям: временным – SDNN (стандартное отклонение всех интервалов NN), SDANN – для оценки низкочастотного компонента ВСР, рNN50 – отношение количества пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, к общему числу NN-интервалов, rMSSD, характеризующим высокочастотный компонент; частотным – HF, LF, HF/LF, отражающим активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Полученные результаты были обработаны с применением t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при p<0,05.

Данные представлены в виде M±m, где M – средняя величина, m – стандартная ошибка средней величины. Расчеты проводили при помощи пакета прикладной программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

## Результаты и обсуждение

Включение в комплексную терапию Рейтоила привело к усилению гиполипидемической эффективности традиционных схем лечения ИБС за счет снижения уровня триглицеридемии (табл. 1).



В.И. Волков

Уровень содержания общего ХС в крови к концу третьего месяца лечения снизился на 10,3% (p<0,05), в то время как в контрольной группе его концентрация уменьшилась на 9,8% (p<0,05).

На фоне терапии как в основной, так и в контрольной группе отмечалась положительная динамика уровня ХС ЛПНП. К 90-му дню терапии в основной группе наблюдалось снижение значения уровня ХС ЛПНП на 16,8% (p<0,05), в контрольной группе этот показатель снизился на 16,5% (p<0,05).

Содержание ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП в сыворотке крови в основной и контрольной группе к концу третьего месяца сохранялось на исходном уровне (p>0,05).

Наиболее выраженные изменения наблюдались в динамике терапии с применением Рейтоила у больных с повышенным уровнем ТГ. Так, уровень ТГ через 3 мес терапии в основной группе снизился на 19,8% (p<0,05), тогда как в контрольной группе указанный показатель существенно не изменился (снижение на 8%, p>0,05).

Эти изменения уровня ТГ на фоне приема Рейтоила подтверждают данные, полученные в ряде крупных многоцентровых исследований, о положительном действии омега-3 ПНЖК в коррекции дислипидемий, сопровождающихся гипертриглицеридемией.

Снижение концентрации ТГ, которое зарегистрировано при потреблении ЭПК и ДГК, видимо, является следствием повышения уровня бета-окисления в печени и снижения липогенеза. В то же время в крупномасштабных клинических исследованиях GISSI-P и GISSI-HF не было зарегистрировано значимого снижения содержания ТГ в сыворотке крови на фоне приема омега-3 ПНЖК 1000 мг/сут (850 мг ЭПК+ДГК) при значительном улучшении клинического состояния и прогноза у исследуемых пациентов.

Это является свидетельством гораздо более многогранного воздействия омега-3 ПНЖК на функционирование сердечно-сосудистой системы, связанным не только с их гипотриглицеридемическим эффектом (повышение стабильности

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра крови у больных ИБС на фоне лечения с добавлением Рейтоила (M±m)

| Показатель        | Группа      | До лечения | Через 3 мес |
|-------------------|-------------|------------|-------------|
| Общий ХС, ммоль/л | основная    | 5,44±0,16  | 4,88±0,12*  |
|                   | контрольная | 5,09±0,24  | 4,59±0,19*  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л  | основная    | 3,10±0,15  | 2,58±0,12*  |
|                   | контрольная | 3,04±0,18  | 2,54±0,11*  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л  | основная    | 1,06±0,08  | 1,12±0,07   |
|                   | контрольная | 1,00±0,10  | 1,02±0,09   |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | основная    | 0,80±0,11  | 0,71±0,08   |
|                   | контрольная | 0,71±0,08  | 0,65±0,10   |
| ТГ, ммоль/л       | основная    | 1,72±0,10  | 1,38±0,08*  |
|                   | контрольная | 1,62±0,13  | 1,49±0,12   |

\*p<0,05 – достоверность различий по сравнению с параметрами до лечения.

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – высокой плотности, ХС ЛПОНП – очень низкой плотности.

Таблица 2. Динамика показателей ВСР у больных ИБС на фоне терапии (M±m)

| Показатели ВСР | Группы      |         | До лечения  | Через 3 мес |
|----------------|-------------|---------|-------------|-------------|
| SDNN, мс       | Основная    | мужчины | 80,4±6,3    | 82,8±5,8    |
|                |             | женщины | 97,4±4,2**  | 111,4±4,9*  |
|                | Контрольная | мужчины | 83,0±5,4    | 80,1±6,1    |
|                |             | женщины | 98,9±4,6**  | 96,2±5,1    |
| pNN50, %       | Основная    | мужчины | 2,0±0,3     | 4,8±0,4*    |
|                |             | женщины | 4,8±0,3**   | 9,3±0,3*    |
|                | Контрольная | Мужчины | 2,5±0,2     | 2,9±0,4     |
|                |             | женщины | 5,7±0,3**   | 6,0±0,4     |
| RMSSD, мс      | Основная    | Мужчины | 16,4±1,3    | 17,4±1,2    |
|                |             | женщины | 17,5±0,8    | 26,4±1,1*   |
|                | Контрольная | Мужчины | 16,9±1,0    | 17,0±1,0    |
|                |             | женщины | 16,4±1,2    | 16,9±0,8    |
| SDANN, мс      | Основная    | Мужчины | 78,6±4,6    | 80,5±4,5    |
|                |             | женщины | 122,6±5,8** | 127,7±5,8   |
|                | Контрольная | Мужчины | 83,5±6,1    | 81,2±4,5    |
|                |             | женщины | 128,8±6,3** | 131,5±5,8   |
| LF             | Основная    | Мужчины | 390,6±23,8  | 382,0±25,1  |
|                |             | женщины | 346,1±25,4  | 332,7±24,5  |
|                | Контрольная | Мужчины | 378,5±20,0  | 390,7±21,8  |
|                |             | женщины | 352,6±19,9  | 344,1±21,2  |
| HF             | Основная    | Мужчины | 103,9±6,5   | 117,1±6,2   |
|                |             | женщины | 122,7±8,2   | 138,3±7,9   |
|                | Контрольная | Мужчины | 106,8±6,9   | 109,1±7,5   |
|                |             | женщины | 116,1±6,2   | 123,8±8,8   |

\* p&lt;0,05 достоверность различий по сравнению с параметрами до лечения.

\*\* p&lt;0,05 достоверность различий в подгруппах мужчин и женщин.

тромбоцитов, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение активности клеток воспаления и уровня определенных медиаторов воспаления).

В нашем исследовании уровни общего ХС и ХС ЛПНП снизились как в основной, так и в контрольной группе благодаря применению статинов и синергизму между омега-3 ПНЖК и статинами, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований, таких как JELIS, COMBOS.

В то же время установлено, что при применении монотерапии омега-3 ПНЖК концентрация ЛПНП незначительно повышается за счет повышения уровня более «плавающих» их подклассов, в то время как количество наиболее атерогенных плотных частиц ЛПНП снижается.

Влияние омега-3 ПНЖК на ХС ЛПВП в нашем исследовании практически не выражено, что, видимо, объясняется как небольшой дозой статинов, так и отсутствием достаточного влияния на этот показатель омега-3 ПНЖК.

В нашем исследовании не выявлено гендерных отличий в динамике показателей липидного обмена. В основной группе отмечалось снижение уровня ТГ как у мужчин (с 1,77±0,12 до 1,44±0,09 ммоль/л, p<0,05), так и у женщин (с 1,66±0,10 до 1,36±0,11 ммоль/л, p<0,05). В контрольной группе такую положительную динамику не выявили. Наблюдаемое снижение гипертриглицеридемии наиболее важно у женщин с ССЗ. Известно, что в женской популяции, повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, является независимым фактором риска коронарной смертности у женщин.

Особый интерес представляют эффекты омега-3 ПНЖК на фатальные и нефатальные аритмические события. Известно, что низкая или сниженная ВСР сочетается с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском внезапной смерти.

При оценке исходных данных в нашем исследовании у всех пациентов было выявлено снижение параметров ВСР по сравнению с общепринятыми нормальными показателями. При этом уровень

SDNN, pNN50 и SDANN у мужчин как в основной, так и в контрольной группе был ниже по сравнению с этими показателями у женщин (p<0,05 по критерию  $\chi^2$ ), что свидетельствует о более выраженном нарушении ВСР у мужчин с ИБС. Другие исходные показатели в подгруппах основной и контрольной группы достоверно не различались (p>0,05) (табл. 2).

При сравнении показателей ВСР между двумя группами через 3 мес наблюдения выявлены статистически достоверные положительные изменения временных показателей у пациентов группы Рейтоила. К 3-му месяцу лечения у женщин основной группы было выявлено повышение уровня SDNN (увеличение на 12,6%, p<0,05). В других подгруппах динамика этого показателя не отмечалась.

Уровень pNN50 увеличился к 3-му месяцу приема Рейтоила у всех пациентов основной группы практически в 2 раза. Однако в подгруппе мужчин этот показатель оставался ниже, чем у женщин (p<0,05). В контрольной группе величина этого параметра достоверно не изменялась.

Выявлена положительная динамика уровня RMSSD у женщин основной группы – этот показатель увеличился (с 17,5±0,82 до 26,4±1,1 мс, p<0,05), в то время как у всех пациентов контрольной группы он не изменился. Полученные результаты свидетельствуют о возрастании мощности вегетативной регуляции миокарда на фоне лечения за счет активизации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Важно отметить, что через 3 мес в группе активного лечения отмечалось отсутствие пациентов со значениями SDNN <100 мс, тогда как в контрольной группе такой низкий показатель регистрировался у 13% пациентов.

Достоверные изменения параметров SDANN, а также показатели частотной области (LF, HF) в нашем исследовании выявлены не были. В то же время коэффициент, характеризующий соотношение симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм (отношение LF/HF), был у мужчин практически в два раза выше, чем у женщин (p<0,05). Следовательно, устанавливается преобладающее

влияние симпатической нервной системы на сердце у больных ИБС мужского пола по сравнению с женщинами.

Таким образом, омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на параметры ВСР у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Обладая мощным эндотелийпротекторным эффектом, препараты этой группы, вероятно, способствуют восстановлению рецепторного аппарата и защите его от негативного влияния миокардиальной ишемии. Однако у женщин положительный эффект терапии с добавлением Рейтоила оказывается более существенным. Полученные данные, возможно, обусловлены более ранним развитием структурно-функциональных изменений сердца у мужчин по сравнению с женщинами. Известно, что у мужчин процессы ремоделирования сердца развиваются достоверно раньше, чем у женщин. По данным Фрамингемского исследования, развитие гипертрофии левого желудочка у мужчин опережает таковую у женщин на 10 лет. Увеличение размера и толщины стенок левого предсердия приводит к возникновению участков с замедленной и фрагментированной деполаризацией кардиомиоцитов. Второй возможной причиной является положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (в нашем исследовании из 15 женщин, включенных в основную группу, у 9 сохранялся менструальный цикл). Возможно, это обусловлено тем, что эстрогены вызывают ослабление адренергических сигналов в симпатическую нервную систему через  $\alpha_2$ -адренорецепторы, снижая активность катехоламинов путем ингибирования их синтеза.

В заключение необходимо отметить, что преимуществами омега-3 ПНЖК перед «чистыми» антиаритмиками являются доказанные безопасность (в частности, отсутствие аритмогенного действия) и эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов. Поэтому омега-3 ПНЖК следует назначать в первую очередь пациентам с нарушениями ритма на фоне ИБС и/или сердечной недостаточности, принимая во внимание их благоприятное влияние на выживаемость таких больных. Благодаря высокому содержанию омега-3 ПНЖК Рейтоил может применяться и в качестве профилактического средства и в составе комплексной терапии атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

#### Выводы

1. Рейтоил (диетическая добавка, содержащая омега-3 ПНЖК) может быть эффективным дополнением к стандартной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

2. Включение Рейтоила в состав комплексного лечения этой категории больных улучшало липидный спектр крови (снижение триглицеридемии) независимо от пола пациента. Отмеченное улучшение ряда временных параметров ВСР (SDNN, pNN50, RMSSD) и увеличение относительного уровня парасимпатических влияний к 3-му месяцу терапии было сильнее выражено у женщин.

Список литературы находится в редакции.

#### Кардиология • Новости

##### Радиочастотная абляция и антиаритмическая терапия характеризуются сравнимой эффективностью в стартовой терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий

Недавно опубликованный международный консенсус гласит, что у пациентов с симптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) предпочтительной стратегией терапии первой линии является абляция. Тем не менее исследование, проведенное в Скандинавии, показало, что у таких больных радиочастотная абляция (РЧА) по эффективности не превосходит лекарственную антиаритмическую терапию.

В исследовании MANTRA-PAF 294 пациентов в возрасте до 70 лет с симптоматической пароксизмальной ФП, ранее не получивших антиаритмических препаратов (ААП) и являющихся кандидатами на лекарственную терапию, направленную на контроль ритма, рандомизировали для проведения РЧА или приема ААП IC или III класса к качеству стартовой терапии ФП.

С началом лечения тяжесть ФП, оцениваемая с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, значительно уменьшилась в обеих группах, при этом через 3, 6, 9, 12 и 24 мес и в целом за этот период по тяжести ФП (первичная конечная точка) группы РЧА и лекарственной терапии не различались. РЧА ассоциировалась с несколькими лучшими показателями по ряду вторичных конечных точек, однако, по мнению исследователей, разница между группами была клинически незначимой.

Частота неблагоприятных событий составила 20 случаев в группе РЧА и 16 случаев в группе ААП, в том числе 6 и 4 летальных исхода соответственно.

По мнению авторов, решение о выборе стартовой терапии симптомной пароксизмальной ФП следует принимать индивидуально с учетом предпочтений пациента. Приемлемой стратегией является начало лечения с лекарственной антиаритмической терапии, а в случае ее неэффективности – проведение РЧА.

Cosedis Nielsen J., Johannessen A., Raatikainen P. et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2012; 367: 1587-1595.

##### Трансжиры повышают уровень холестерина, но не влияют на гликемию

Трансжиры – разновидность ненасыщенных жиров, для которых характерно наличие транс-изомеров жирных кислот, то есть расположение углеводородных радикалов по разные стороны двойной связи С-С. Все трансжиры являются моно- или полиненасыщенными. Высоким содержанием трансжиров характеризуются картофель фри, пончики, блюда фастфуда и другие подобные продукты. Большое количество трансжиров также содержится в выпечке и кондитерских изделиях в составе маргарина и кондитерского жира.

Чтобы уточнить влияние трансжиров на уровни липидов и глюкозы крови, американские ученые провели метаанализ, в который включили 7 рандомизированных исследований с участием 208 пациентов. В 5 исследованиях осуществлялся мониторинг уровней глюкозы, инсулина и холестерина в крови сначала на фоне диеты с высоким содержанием трансжиров, а затем на фоне диеты, в которой трансжиры заменялись на другие жиры, в частности пальмовое и соевое масло. В 2 исследованиях сравнивали пациентов, рацион которых включал или не включал трансжиры.

Результаты метаанализа показали, что потребление трансжиров сопровождается увеличением уровня холестерина ЛПНП и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности. В то же время уровни гликемии и инсулинемии на фоне диеты с высоким содержанием трансжиров не изменялись.

Ранее мощное негативное влияние трансжиров было доказано для ишемической болезни сердца (ИБС). Американская ассоциация сердца (АНА) рекомендует ограничивать потребление трансжиров до <1% энергетической ценности суточного рациона. Дания стала первой страной, в которой в 2003 г. на государственном уровне было жестко ограничено содержание трансжиров в продуктах питания. За 20 лет среднесуточное потребление трансжиров в стране уменьшилось с 6 до <1 г, что, предположительно, является основной причиной снижения смертности от ИБС за этот период на 50%.

Aronis K.N., Khan S.M., Mantzoros C.S. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. Am J Clin Nutr 2012; 96 (5): 1093-1099.

Подготовил Алексей Терещенко

