

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ПНЖК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СОПУСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ш. Р. ГУСЕЙНОВА

*Азербайджанский государственный медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика*

Изучено применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор) у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа на основании анализа уровней суточного ритма артериального давления и показателей липидного спектра крови. Показана эффективность и целесообразность применения омакора в терапии таких больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) заинтересовали кардиологов после публикации данных значимых эпидемиологических исследований, в которых была выявлена меньшая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), обусловленными атеросклерозом и тромбозом, в популяции людей, питающихся морепродуктами (гренландские эскимосы, коренные жители Чукотки) [1]. Нефизиологичное питание современного человека ускоряет развитие ишемической болезни сердца (ИБС), усугубляя такие мощные факторы риска ИБС, как гиперлипотеинемия, артериальная гипертензия (АГ) и избыточный вес.

В ряде клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследованиях были получены результаты доказывающие, что прием ω -3 ПНЖК оказывает благоприятное действие на течение атеросклероза и замедляет его прогрессирование. Потребление в день 1–2 г ω -3 ПНЖК значительно снижало риск повторного инфаркта миокарда (ИМ) [2, 3].

К настоящему времени накоплено достаточно данных межпопуляционных и внутрипопуляционных эпидемиологических, а также клинических исследований, свидетельствующих о том, что потребление повышенного количества ω -3 ПНЖК сопровождается изменением спектра липидов сыворотки крови, преимущественно снижением уровня триглицеридов (ТГ), и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также снижением тромбогенеза за счет подавления агрегации тромбоцитов вследствие конгруенции ω -3 ПНЖК с арахидиновой кислотой, что приводит к уменьшению смертности от ССЗ, обусловленных атеротромбозом [4].

Тем не менее, несмотря на благоприятные изменения уровней липидов, простагландина

и других тканевых факторов, возникли некоторые опасения по поводу применения ω -3 ПНЖК у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом (СД) 2-го типа [5, 6]. В частности, сообщалось о значительном повышении уровня глюкозы в плазме этих пациентов, что требовало увеличения дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств [7]. В других исследованиях указывалось, что у человека обогащение клеточных мембран ω -3 ПНЖК способно улучшать действие инсулина на периферические ткани [8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение целесообразности применения ω -3 ПНЖК в составе стандартной терапии у больных АГ II стадии, ассоциированной с метаболическим синдромом (МС) и сопутствующим СД 2-го типа.

Обследовано 42 больных АГ II стадии с МС и сопутствующим СД 2-го типа. Средний возраст больных составил $58,0 \pm 1,3$ года, продолжительность АГ – 8–10 лет ($9 \pm 1,43$), СД 2-го типа – 7–12 лет ($9 \pm 3,8$). Степень повышения АД оценивали согласно Европейскому руководству по управлению АГ (2007). Диагноз СД 2-го типа ставили на основе определения в крови глюкозы натощак и гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}). Диагноз МС определяли согласно критериям Комитета экспертов Национальной образовательной программы США (Programs Adult Treatment Panel III – АТР III, 2001).

По схеме лечения больные были разделены на 2 группы. Больным I группы ($n = 21$) наряду со стандартной терапией был назначен препарат, содержащий ω -3 ПНЖК – омакор в дозе 1 г/сут. Больные II группы ($n = 21$) получали стандартную терапию для АГ с сопутствующим СД. В период исследования пациенты принимали небивалол (небилет), фозиноприл (моноприл), амарил М

Таблица 1

Влияние стандартной терапии и терапии с добавлением омакора на показатели суточного ритма артериального давления у больных АГ II стадии с МС и сопутствующим СД 2-го типа

Показатель	I группа, n = 21			II группа, n = 21			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	p ¹
САД _{ср.дн.} , мм рт. ст.	172,0±1,4	131,0±1,4	< 0,001	171,7±1,5	142,0±0,8	< 0,001	< 0,001
ДАД _{ср.дн.} , мм рт. ст.	105,6±0,6	91,6±0,6	< 0,001	106,0±0,6	96,0±0,5	< 0,001	< 0,001
ВарСАД _{дн.} , мм рт. ст.	18,5±0,7	13,3±0,7	< 0,001	17,5±0,6	14,2±0,6	< 0,001	< 0,001
ВарДАД _{дн.} , мм рт. ст.	17,1±0,6	13,3±0,6	< 0,001	17,4±0,6	15,8±0,6	> 0,05	< 0,001
ИВСАД _{дн.} , %	57,4±2,0	42,9±1,8	< 0,001	56,4±2,8	46,1±2,6	> 0,05	< 0,001
ИВДАД _{дн.} , %	51,7±1,6	28,4±1,5	< 0,001	52,7±2,3	32,0±1,7	< 0,001	< 0,001
ЧСС _{дн.} , уд./мин	87,6±1,9	76,6±1,9	< 0,001	87,0±2,0	79,1±1,9	< 0,01	< 0,001
САД _{ср.н.}	165,8±1,6	124,8±1,6	< 0,001	165,1±1,4	137,7±0,8	< 0,001	< 0,001
ДАД _{ср.н.}	102,2±0,7	80,2±0,7	< 0,001	102,8±0,5	92,8±0,8	< 0,001	< 0,001
ВарСАД _{н.} , мм рт. ст.	17,3±0,7	15,1±0,7	> 0,05	18,6±0,8	17,0±0,7	> 0,05	< 0,05
ВарДАД _{н.} , мм рт. ст.	15,8±1,0	13,6±1,0	> 0,05	15,8±1,1	13,8±0,8	> 0,05	> 0,05
ИВСАД _{н.} , %	65,5±4,1	52,5±3,7	< 0,001	64,5±4,3	52,0±3,7	< 0,01	< 0,05
ИВДАД _{н.} , %	62,4±2,3	50,2±3,3	< 0,001	60,0±2,7	44,8±3,3	< 0,001	< 0,01
ЧСС _{ср.н.} , уд./мин	76,0±1,6	67,0±1,6	< 0,001	75,8±2,1	69,8±2,1	> 0,05	< 0,001

Примечание. p — статистическая достоверность показателей до и после лечения в каждой группе; p¹ — статистическая достоверность показателей после лечения между группами. То же в табл. 2.

(глимепирид и метформин). Продолжительность лечения составила 4 мес.

Критериями исключения из исследования были наличие в анамнезе перенесенного ИМ; острая сердечная недостаточность; анамнестические данные об остром нарушении мозгового кровообращения; почечная недостаточность; аллергия или непереносимость лекарственных препаратов.

Для сравнительной оценки клинической эффективности препаратов больные обследовались до лечения и через 4 мес после начала приема препарата (после окончания лечения).

Пациенты прошли врачебный опрос и физикальное обследование. Учитывались следующие показатели: дата рождения (возраст), пол, вес, рост, рассчитывался индекс Кетле — индекс массы тела (ИМТ), наличие факторов риска развития ССЗ, длительность основного заболевания, сопутствующая терапия, уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), вариабельность САД и ДАД (ВарСАД и ВарДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) в минуту.

АД измеряли с помощью ртутного сфигмоманометра в положении больного сидя. Также было проведено суточное мониторирование АД с помощью аппарата «Cardiette bp one».

Всем больным делали общий анализ крови и мочи, определяли показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС, мг/дл), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП, мг/дл), холестерин липопротеидов

высокой плотности (ХС ЛПВП, мг/дл), холестерин ЛПОНП (ХС ЛПОНП, мг/дл) и ТГ, мг/дл, рассчитывали индекс атерогенности (ИА), измеряли уровень глюкозы натощак (мг/дл) и HbA_{1c} (%).

Изучение функциональных и структурных показателей сердца проводили с помощью ЭхоКГ.

Для анализа данных использовали методы описательной статистики — среднее (M) и стандартное отклонение (δ). Для сравнения количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок и критерий Фишера для суточного мониторирования. Значение p < 0,05 принималось как показатель достоверности различий.

В динамике было прослежено изменение суточного профиля АД (табл. 1). Суточный ритм АД более интенсивно уменьшался в I группе. Как известно, лабильность и резистентность — стабилизация АД устанавливается с помощью определения индекса времени (ИВ), который по разным данным у здоровых лиц не превышает 10–25%. Стабильная АГ диагностируется при ИВ не менее 50% в дневное и ночное время.

Анализ данных (табл. 1) показывает, что статистически достоверно (p < 0,001) снижаются показатели ИВСАД, ИВДАД (день и ночь) у больных I группы (при добавлении омакора в состав стандартной терапии) и ИВДАД_{дн.}, ИВДАД_{н.}, ИВСАД_{н.} у больных II группы. При этом наблюдается тенденция к стабилизации нормального АД у больных I группы и значительное уменьшение ИВДАД_{дн.} в обеих группах.

Влияние стандартной терапии и терапии с добавлением омакора на уровень липидов и сахара в крови у больных АГ II стадии с МС и сопутствующим СД 2-го типа

Показатель	I группа, n = 21			II группа, n = 21			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	p ¹
ОХС, мг/дл	230,1±6,2	202,4±6,5	< 0,01	230,0±6,2	222,1±5,9	> 0,05	< 0,01
ЛПНП, мг/дл	133,4±4,7	108,1±6,9	< 0,05	132,2±5,3	130,3±6,8	> 0,05	< 0,01
ЛПВП, мг/дл	37,8±2,0	43,9±1,4	< 0,001	38,9±1,8	40,2±1,7	> 0,05	< 0,05
ЛПОНП, мг/дл	58,9±1,8	50,5±2,0	< 0,01	58,9±2,1	51,6±±2,0	> 0,05	< 0,01
ТГ, мг/дл	294,5±8,9	252,3±9,8	< 0,01	294,5±10,6	258±10,1	> 0,05	< 0,01
ИА	5,36±0,33	3,72±0,23	< 0,001	5,12±0,28	4,73±0,29	> 0,05	< 0,01
Глюкоза, мг/дл	177,3±2,2	112,1±2,1	< 0,001	183,2±2,6	137,2±2,6	< 0,001	< 0,001
НbA _{1c} , %	8,29±0,13	6,97±0,09	< 0,001	8,29±0,14	7,73±0,14	< 0,01	< 0,001

Снижение АД на 13% в ночное время («dipper») отмечалось в I группе у 8 (38,95%) больных, во II группе регистрировалось у 3 больных (14,3%). В I группе АД снизилось незначительно у одного больного (4,8%) — «non dipper», а во II группе — у 2 (9,6%), чрезмерное снижение («over dipper») регистрировалось у 4 (19,2%) больных, превышение уровня САД в ночное время над дневным уровнем («night peaker») наблюдалось у 9 (42,9%) больных.

У больных I группы вариабельность АД в дневное время достоверно ($p < 0,01$) снижалась, уменьшение ее в ночное время было недостоверным ($p > 0,05$).

Во II группе больных, лечившихся комплексными стандартными препаратами, несмотря на улучшения вариабельности АД, полученные данные были статистически незначимы.

При сравнении показателей суточного ритма АД до и после лечения достоверно ($p < 0,001$) обнаружилось большее снижение САД_{ср.}, ДАД_{ср.} (день и ночь), ВарСАД_{дн.} и ВарДАД_{дн.} в I группе с достоверным различием между данными I и II групп. Наблюдаемое уменьшение ВарСАД_{дн.} и ВарДАД_{дн.} у больных I и II групп оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

В начале лечения наряду с повышенным суточным профилем АД в обеих группах регистрировались гипертриглицеридемия, увеличение ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, глюкозы натощак и НbA_{1c} в крови (табл. 2).

При проводимой терапии было выявлено снижение уровня ОХС у всех обследуемых больных. Показатели ОХС в I и II группах уменьшались с 230,1±6,2 до 202,4±6,5 ($p < 0,01$) и с 230,0±6,2 до 222,1±5,9 ($p > 0,05$) соответственно.

Гипертриглицеридемия является одним из наиболее характерных количественных изменений липопротеидов. По данным некоторых авторов [10], существует прямая корреляционная связь между ТГ и ЛПОНП, что было обнаружено и нами.

При проведении исследования в обеих группах были выявлены нарушения липидного профиля крови в виде качественных и количественных

изменений липопротеидов. Проводимая терапия в обеих группах снижала уровень ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, повышала уровень ЛПВП, при этом у больных, принимавших наряду со стандартной терапией омакор, полученные данные были достоверными.

За время наблюдения во II группе у одного больного регистрировался ИМ, ангинозные боли приобретали прогрессирующий характер и уровень АД не поддавался проводимой терапии. В период наблюдения смертность ни в одной из групп не наблюдалась.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии проводимой терапии на АД в обеих группах. Однако у больных, получавших наряду со стандартной терапией омакор, АД снизилось до целевого уровня.

Известно, что нарушенная функция эндотелия сосудов обнаруживается у лиц с факторами риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом, ω -3 ПНЖК оказывают прямой эффект на вазомоторную функцию эндотелия и могут вызвать умеренное снижение АД. Обычно наблюдается снижение АД на 2–5 мм рт. ст., эффект может быть сильнее при более высоком исходном уровне АД и носить дозозависимый характер [11]. Применение ω -3 ПНЖК снижает вазоспастический ответ на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина. Указанные эффекты дополняют снижающее влияние на АД антигипертензивной лекарственной терапии.

В нашем исследовании наблюдалось достоверное уменьшение показателей липидного профиля и углеводного обмена (уровня глюкозы и НbA_{1c}) при применении ω -3 ПНЖК — омакора. Проводимая стандартная терапия во II группе не оказывала достоверного влияния на сывороточную концентрацию ОХС.

ω -3 ПНЖК способствуют функциональной активности ЛПВП по обратному транспорту ХС из тканей, в том числе из артериальной стенки, в печень, где ХС катаболизируются до желчных кислот (ЖК). В ЛПОНП ω -3 ПНЖК обогащают ТГ, липопротеиды лучшим субстратом для фермента липопротеидлипазы, что объясняет низкий уровень

ТГ у людей, употребляющих ω -3 ПНЖК. Таким образом, у лиц из популяции, потребляющей больше морепродуктов, по-видимому, развиваются антиатерогенные свойства в системе транспорта липидов [7]. Также наличие ω -3 ПНЖК в липопротеидных частицах увеличивает рецепторное удаление из кровотока ЛПОНП как печенью, так и периферическими тканями, и наконец, повышает экскрецию ЖК продуктов катаболизма ХС с кишечным содержимым [8]. В основе одного из механизмов ω -3 ПНЖК лежит влияние на синтез в печени ТГ и обогащенных ими ЛПОНП, вследствие чего уменьшается содержание в плазме крови этих потенциально атерогенных липидных соединений при встраивании в них ω -3 ПНЖК, которые, в основном, потребляются с пищей. Более высокие дозы имеют более сильный эффект, например, 4 г/день снижают уровень ТГ на 25–40%. Американская ассоциация по изучению сердца в рекомендациях 2003 г. [цит. по 8] указывает на то, что ежедневная добавка 2–4 г эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот может снизить уровень ТГ на 10–40%. В работе [5] отмечено, что у больных СД 2-го типа при лечении ω -3 ПНЖК снижается уровень ТГ. Наряду со снижением уровня ТГ, ω -3 ПНЖК вызывает увеличение антиатерогенного ХСЛПВП на 1–3%.

По лабораторным данным, полученным в конце нашего исследования, изменения показателей гликемического контроля в обеих группах были одинаковыми. Оказалось, что препарат омакор

не вызывает повышения уровня глюкозы в крови у больных СД 2-го типа с сопутствующим МС.

В докладе рабочей группы Европейского общества кардиологов по внезапной смерти [12] приведен список медикаментозных средств, которые имеют прямое электрофизиологическое влияние на сердце. Из этих средств только β -блокаторы сравнимы с высокоочищенными ω -3 ПНЖК по эффекту снижения частоты внезапной смерти после перенесенного ИМ. Высокозначимые результаты Лионского диетологического исследования сердца [13] и Индийского исследования [14] убедительно подтвердили профилактический эффект ω -3 ПНЖК, также известны их кардиопротективные свойства.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о том, что препарат омакор может быть использован в лечении МС, являющегося кластером факторов, приводящих к ССЗ и внезапной смерти, которые усугубляются наличием комбинированной гиперлипидемии, АГ и сопутствующего СД 2-го типа. Такая схема лечения, возможно, также уменьшает развитие различных осложнений ГБ (ИМ, криз ГБ, ишемический инсульт, диабетическая кома и т. д.). В то же время простота лечения (1 капсула в день), низкие частота и опасность побочных эффектов обуславливают малую величину отношения риск/польза и позволяют считать, что лечение ω -3 ПНЖК заслуживает широкого использования в кардиологической практике.

Литература

1. High consumption of saturated fats is associated with atherosclerosis in Eskimos: the gocadan study / S. O. Ebbesson, M. J. Roman, R. B. Devereux et al. // The 13th International Congress on Circumpolar Health (Novosibirsk, June 12–16, 2006).— Novosibirsk, 2006.— P. 81–82.
2. Holman R. T. Nutritional and metabolic interrelationships between fatty acids // Fed. Proc.— 1964.— Vol. 23.— P. 1062–1067.
3. Leaf A., Weber P. C. Cardiovascular effects // Lipids.— 1991.— Vol. 26.— P. 261–266.
4. The effect of dietary n-3 Polyunsaturated fatty acid on HDL cholesterol in Chucot resident's vs. Muscovites / E. Gerasimova, N. Perova, I. Ozerova et al. // Lipids.— 1991.— Vol. 26.— P. 261–266.
5. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review / V. M. Montori, A. Farmer, P. C. Wollan et al. // Diabetes Care.— 2000.— Vol. 23 (9).— P. 1407–1415.
6. N-3 Fatty acids from Fish and coronary artery disease: implications for public health / E. B. Schmidt, H. A. Skou, J. H. Christensen, J. Dyerberg // Public Health Nutr.— 2000.— Vol. 3 (1).— P. 91–98.
7. N-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik / E. Dewailly, C. Blanchet, S. Lemieux et al. // Am. J. Clin. Nutr.— 2001.— Vol. 74.— P. 464–473.
8. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23 (2).— P. 20–30.
9. Hornstra G. Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency // J. Nutr. Health & Ageing.— 2001.— Vol. 5.— P. 160–166.
10. Газова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром.— М.: Медиа Медика, 2004.— 168 с.
11. Marckmann P., Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective evhort Studies // Eur. J. Nutr.— 1999.— Vol. 53.— P. 585–590.
12. Kang J. X., Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids // J. Am. Clin. Nutr.— 2000.— Vol. 71.— P. 202–207.
13. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study / M. De Lorgeril, P. Salen, J.-L. Martin et al. // Circulation.— 1999.— Vol. 99.— P. 779–785.
14. Coronary heart disease: reducing the risk, the scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view prepared by International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease in cooperation with The International Atherosclerosis Society // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.— 1998.— Vol. 8.— P. 205–272.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ОМЕГА-3 ПНЖК
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ**

Ш. Р. ГУСЕЙНОВА

Вивчено використання омега-3 поліненасичених жирних кислот (омакор) у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з метаболічним синдромом і супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі аналізу рівнів добового ритму артеріального тиску та показників ліпідного спектру крові. Показано ефективність і доцільність використання омакору в терапії таких хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

**EFFICACY OF OMEGA-3 PUFA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED
WITH METABOLIC SYNDROME AND ACCOMPANYING TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Sh. R. GUSEINOVA

Administration of omega-3 polyunsaturated fatty acids (Omacor) in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome and accompanying type 2 diabetes mellitus was investigated based on the analysis of the level of circadian rhythm of arterial pressure and indices of lipid spectrum of the blood. The efficacy and reasonability of Omacor administration in treatment of such patients are shown.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Поступила 01.03.2012