

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



В.И. Волков

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 корригировать 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 опреде-

ляет 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 исследовании 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 Рей-

тоил 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 общеклиническое обследование, рутинные лабораторные исследования, определение липидного спектра крови. Исследование ВСР осуществляли путем анализа суточного трехканального холтеровского мониторинга 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). Уро-

вень 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 Рейтоилом 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 ишемических 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 ВСП у больных ИБС на фоне терапии (M±m)

Показатели ВСП	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<0,05 достоверность различий по сравнению с параметрами до лечения.

** p<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 ВСП сочетается с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском внезапной смерти.

При оценке исходных данных в нашем исследовании у всех пациентов было выявлено снижение параметров ВСП 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 χ^2), что свидетельствует о более выраженном нарушении ВСП у мужчин с ИБС. Другие исходные показатели в подгруппах основной и контрольной группы достоверно не различались (p>0,05) (табл. 2).

При сравнении показателей ВСП 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 влия-

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

Таким образом, омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на параметры ВСП 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 деполяризацией 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 α_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 ВСП (SDNN, pNN50, RMSSD) и увеличение относительного уровня парасимпатических влияний к 3-му месяцу терапии было сильнее выражено у женщин.

Список литературы находится в редакции.

