

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОМАКОРОМ

Костина Н.Л., Михин В.П., Черныatina М.А., Беликов Л.Н.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, Курск
Россия, 305041, г. Курск, ул. К.Маркса 3, costinanl@yandex.ru

Актуальность. В последнее время появилась новая группа препаратов, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (Омакор), применение которых обусловлено их гиполипидемическим действием, а также способностью воздействовать на дисфункцию эндотелия. **Цель:** изучить влияние Омакора на состояние липидного профиля, функцию сосудистого эндотелия, толщину комплекса интима-медиа в группе пациентов с системным атеросклерозом. **Материалы и методы.** В исследование включены больные ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Основную группу составили 24 человека, которые в дополнение к базисной терапии, включавшей аторвастатин, получали Омакор в дозе 1 г в сутки в течение 3 мес.; контрольную группу – 27 пациентов, принимавших только базисные препараты. **Результаты.** Показано, что использование Омакора у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей снижает концентрацию эндотелина-1, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, а также усиливает гиполипидемическое действие статинов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

OPPORTUNITY OF CORRECTION OF LIPID COMPOSITION AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMBS' VESSELS IN COMPLEX THERAPY WITH OMACOR

Kostina N.L., Mikhin V.P., Chernyatina M.A., Belikov L.N.

Kursk State Medical University, Department of Internal Diseases № 2, Kursk
Russia, 305041, K. Marx str. 3, costinanl@yandex.ru

Relevance. In recent years there were revealed a new group of drugs - ω -3 polyunsaturated fatty acids (Omacor) that exerts on lipid composition and endothelial disfunction. **Purpose.** To study influence of Omacor to conditton of lipid composition and endothelial disfunction. **Materials and methods.** The investigation includes patients with coronary heart disease combined with obliterating atherosclerosis of lower limbs. Main group consists of 24 persons which in addition to basic therapy including atorvastatin were given Omacor in a dose of 1 g per day for a period of 3 months; control group – of 27 persons taking only basic specimens. **Results.** It was demonstrated that application of Omacor by patients with coronary heart disease combined with obliterating atherosclerosis of lower limbs' vessels decrease concentration of endothelin, cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, increase concentration of high-density lipoproteins and intensify hypolipidemic activity of atorvastatin.

Keywords: coronary heart disease, atherosclerosis of lower limbs' vessels, ω -3 polyunsaturated fatty acids.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре смертности населения развитых стран мира, при этом, одной из основных причин является атеросклероз [1,2]. Группу особого риска составляют пациенты с системным поражением артериального русла. Сочетание этих патологий ограничивает прием ряда антиангинальных средств (β -адреноблокаторы).

В настоящее время наряду с использованием антиангинальных и гиполипидемических препаратов продолжается поиск новых лекарственных средств, способных коррегировать атеросклеротическое поражение сосудистого русла. В частности, появилась новая группа препаратов, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), Омакор (Abbott),

применение которых обусловлено их способностью воздействовать на различные звенья атеросклеротического процесса: гипертриглицеридемию, рост атеросклеротической бляшки, эндотелиальную дисфункцию и др. [1].

Цель исследования

Изучить особенности действия Омакора на состояние липидного профиля, функцию сосудистого эндотелия, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в группе пациентов с системным поражением сосудистого русла, в частности, у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК).

Материал и методы

В исследование были включены 2 рандомизированные группы больных ИБС, со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в сочетании с ОАСНК и хронической артериальной недостаточностью (ХАН) II стадии (по Покровскому) – 46 мужчин и 5 женщин в возрасте $62,2 \pm 1,3$ года. Критериями рандомизации являлись возраст и степень стеноза артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс). У 67,5 % больных имела место гипертоническая болезнь 1–2 степени, III стадии. Целевой уровень артериального давления был достигнут медикаментозно.

Всем участникам исследования назначалась базисная терапия, которая включала антагонисты кальциевых каналов (Амлодипин 5–10 мг/сут), ингибиторы АПФ (Эналаприл 10–40 мг/сут), антиагреганты (Кардиомагнил 75 мг/сут, Пентоксифиллин перорально 1200 мг/сут), статины (Аторвастатин 10–20 мг/сут). Лица, состояние которых требовало назначения других препаратов, в исследование не включались. Прием вышеперечисленных препаратов начинался не менее чем за 3 мес. до начала исследования и продолжался в течение всего периода наблюдения.

Пациенты основной группы (24 человека) в дополнение к базисной терапии получали Омакор в дозе 1 г в сутки в течение 3 мес. Больные контрольной группы (27 человек) принимали только базисные препараты.

Методы исследования включали общеклинические тесты, оценку липидного спектра крови, определение содержания эндотелина-1 крови, объемную сфигмографию с определением лодыжечно-плечевого индекса (АВІ), суточное мониторирование ЭКГ. Оценка указанных показателей проводилась до лечения, через 1 и 3 мес. с момента включения.

Анализ липидного спектра крови включал определение содержания в плазме общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) с помощью реактивов фирмы «Biosom» (ммоль/л). Исследования производились в

центральной лаборатории МУЗ ГKB CМП г. Курска стандартным набором реактивов на аппарате «VitalabFlexor» (Голландия).

Исследование эндотелина выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора «Biomedica» (Австрия) на полуавтоматическом анализаторе «Тесап» (Австрия) при длине волны 405 нм. Референсные значения эндотелина 0,3–7,0 пг/мл.

Исследование толщины КИМ проводилось на аппарате VIVIDS5 (США).

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами параметрической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 с расчетом критериев Стьюдента, Ньюмена–Кейлса, χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Оценка результатов 3-х месячного курса лечения ω -3 ПНЖК больных ИБС в сочетании с ОАСНК свидетельствовала о хорошей переносимости препарата Омакор: побочные эффекты не были зарегистрированы ни у одного из пациентов.

Влияние Омакора в составе комплексной традиционной терапии на липидный спектр, толщину КИМ, концентрацию эндотелина-1 в сыворотке крови представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра, толщины комплекса интима-медиа и концентрации эндотелина-1 у больных ИБС в сочетании с ОАСНК на фоне терапии Омакором (M±m)

Показатель	Группа	Период наблюдения		
		До лечения	1 месяц	3 месяца
Общий холестерин (ммоль/л)	Основная группа	5,46±0,19	5,38±0,17	4,96±0,12*
	Контрольная группа	5,09±0,21	5,19±0,23	5,09±0,20
Холестерин ЛНП (ммоль/л)	Основная группа	3,06±0,15	2,82±0,15	2,60±0,13*
	Контрольная группа	3,04±0,15	3,07±0,13	3,11±0,11
Холестерин ЛВП (ммоль/л)	Основная группа	1,66±0,08	1,78±0,07	1,86±0,07*
	Контрольная группа	1,72±0,10	1,75±0,08	1,80±0,09
Холестерин ЛОНП (ммоль/л)	Основная группа	0,81±0,09	0,67±0,01	0,69±0,09
	Контрольная группа	0,70±0,06	0,70±0,05	0,63±0,07
ТГ (ммоль/л)	Основная группа	1,74±0,10	1,50±0,09*	1,40±0,08*
	Контрольная группа	1,60±0,14	1,53±0,11	1,39±0,10
КИМ справа (мм)	Основная группа	1,15±0,11	1,14±0,15	1,17±0,12
	Контрольная группа	1,22±0,14	1,19±0,15	1,26±0,13
КИМ слева (мм)	Основная группа	1,19±0,10	1,18±0,11	1,20±0,14
	Контрольная группа	1,26±0,15	1,27±0,13	1,24±0,11

Эндотелин-1 (пг/мл)	Основная группа	9,33±0,31	8,63±0,29*	8,10±0,13*
	Контрольная группа	8,39±0,39	8,44±0,37	8,23±0,31

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

Включение в комплексную терапию Омакора привело к усилению гиполипидемической эффективности традиционных схем лечения ИБС. Уровень содержания ОХ в крови к концу 3 мес. лечения снизился на 11,9 % ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе его концентрация практически не изменилась (рис. 1).

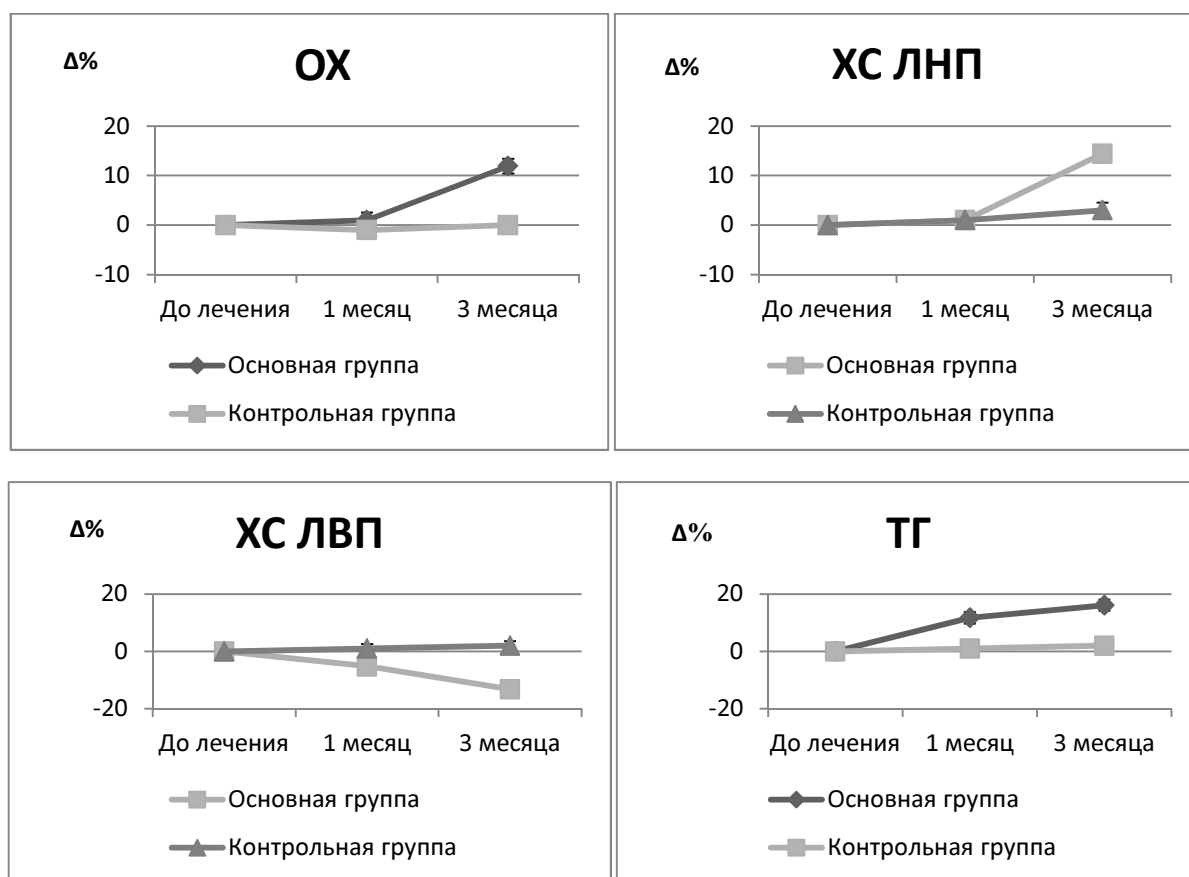


Рисунок 1. Динамика уровней ОХ, XС ЛНП, XС ЛВП и TГ у больных ИБС в сочетании с ОАСНК на фоне лечения Омакором

На фоне терапии Омакором была выявлена динамика уровня XС ЛНП (табл. 1). К концу 3 мес. терапии в основной группе наблюдалось снижение значения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (XС ЛНП) на 14,4 % ($p < 0,05$). В контрольной группе изменений не зарегистрировано (рис. 1).

Содержание XС ЛВП в сыворотке крови к концу 3 мес. в основной группе увеличилось на 13,2 % по сравнению с исходными значениями и составило 1,86 ($p < 0,05$). В контрольной группе уровень XС ЛВП на протяжении всего исследования сохранялся на исходном уровне (рис. 1).

Концентрация XС ЛОНП, как через 1 мес. терапии, так и через 3 мес., в обеих группах не изменилась.

Уровень ТГ через 1 мес. терапии в основной группе снизился на 11,7 % ($p < 0,05$). К концу 3 мес. терапии Омакором уровень ТГ в крови сократился на 16,1 % по сравнению с исходными значениями. Традиционная терапия не привела к значимым изменениям (рис. 1).

Динамики КИМ на фоне лечения Омакором выявлено не было (табл. 1).

При оценке содержания эндотелина-1 в сыворотке крови до начала лечения его повышенный уровень был выявлен у всех участников исследования. К концу 1 мес. лечения концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови в основной группе уменьшилось на 7,2 % по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). К концу 3 мес. терапии уровень эндотелина-1 снизился на 12,4 % по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе изменений зарегистрировано не было (рис. 2).

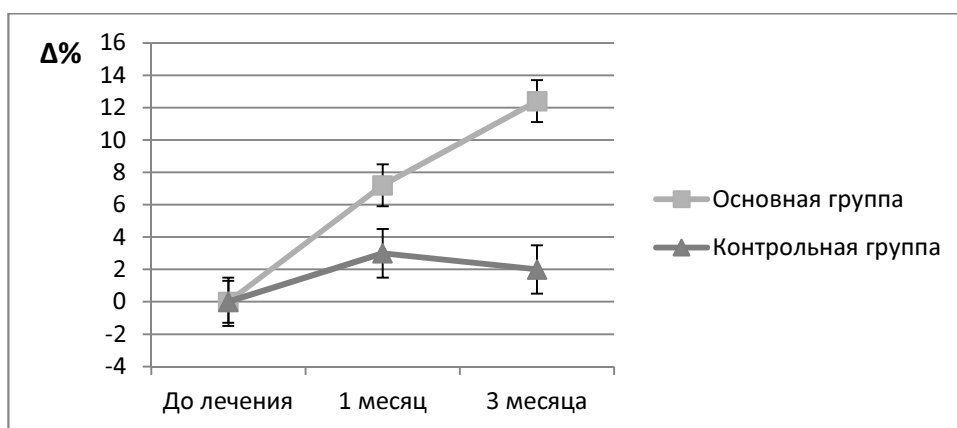


Рисунок 2. Динамика концентрации эндотелина-1 в крови у больных ИБС в сочетании с ОАСНК на фоне лечения Омакором

Таким образом, согласно полученным результатам, терапия Омакором оказывала влияние на отдельные параметры липидного спектра крови. Это согласуется с данными метаанализа других клинических трайлов [1,7], где было установлено влияние концентрата ω -3 ПНЖК на липидный спектр крови. Оценка проводилась ω -3 ПНЖК в виде пищевых добавок в различных дозировках.

В нашем исследовании было подтверждено гипотриглицеридемическое действие Омакора, обусловленное уменьшением синтеза ТГ и аполипопротеина В (апо-В) в печени [9], а также угнетением синтеза хиломикронов в кишечнике и облегчением контакта ненасыщенных хиломикронов с липопротеинлипазой [8,5]. Выявленные нами изменения уровня ХС ЛНП могут быть связаны с уменьшением исходного субстрата для их образования [9]. Повышение уровня ХС ЛВП на фоне комплексной терапии Омакором связано с увеличением образования ЛВП-подобных фрагментов из частиц ХС ЛОНП, при их ω -3 ПНЖК-опосредованном липопротеидлиполизе, обладающих высокой способностью сорбировать холестерин с клеточных мембран [3,4].

Результаты нашей работы показали более существенное влияние Омакора на уровень ОХ, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, в отличие от работ, где применялись пищевые добавки, продемонстрировавшие менее значимые изменения липидного спектра [4]. Также подобные результаты могут быть связаны с явлениями синергизма между ω -3 ПНЖК и статинами, что было продемонстрировано в ряде крупных международных исследований – JELIS[10], COMBOS [6].

Исследование содержания эндотелина-1 в крови показало, что снижение его уровня на фоне приема ω -3 ПНЖК происходило уже к концу 1 мес. терапии и усиливалось к концу 3 мес., что свидетельствует о позитивном влиянии Омакора на функцию эндотелия. В нашем исследовании динамики КИМ получено не было, что, по всей видимости, связано с краткосрочностью курса терапии.

Выводы

1. Препарат ω -3 ПНЖК Омакор оказывает гиполипидемический эффект, уменьшая уровень ОХ, ХС ЛНП, ТГ и повышая концентрацию ХС ЛВП у больных с ИБС в сочетании с ОАСНК.
2. Применение Омакора оказывает положительное влияние на функцию эндотелия, снижая содержание эндотелина-1 в сыворотке больных ИБС в сочетании с ОАСНК, однако, изменения КИМ не происходят в связи с краткосрочностью курса терапии.
3. Омакор потенцирует гиполипидемические свойства Аторвастатина у больных ИБС в сочетании с ОАСНК.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Место ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении и профилактике атеросклероза и ИБС // Русский медицинский журнал (Кардиология). – 2006. – № 20. – С. 1418–1423.
2. Бойцов С.А., Никулина Н.Н. Высокая смертность от ИБС в РФ: проблемы формирования статистических данных // Сердце. – 2010. – № 1. – С. 19–25.
3. Конь И.Я., Шилина Н. М., Вольфсон С. Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – С. 5–15.
4. Перова Н.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: источники повышения потребления человеком омега-3-полиненасыщенных жирных кислот // Справочник поликлинического врача. – 2007. – Т 4. – № 6. – С. 33–37.
5. Carl J. Lavie, Richard V. Milani. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 585–594.

6. Davidson M.H., Stein E.A., Bayes H.E. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids in hypertriglyceridemic patients // *Clin Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1354–1367.
7. Harris WS. Dietary fish oil and blood lipids // *Current Opinion in Lipidology.* – 1996. – Vol. 7. – P. 3–7.
8. Kromhout D. Diet and cardiovascular diseases // *J. Nutr. Health. Aging.* – 2001. – Vol. 5(3). – P. 144–149.
9. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids // *N Engl J Med.* – 1988. – Vol. 318 (9). – P. 549–557.
10. Yokoyama M. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1090–1098.

Рецензенты:

Минаков Э.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, директор института сердечно-сосудистой патологии Воронежской Государственной Медицинской Академии им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Боровков Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Нижегородской Государственной Медицинской Академии, г. Нижний Новгород.