

УДК: 616.132.2-008.64/.379.64:615.22

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КАК МЕТОД КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Черныatina М. А., Мальцева Л. С.

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

Многочисленные исследования доказали, что дисфункция вегетативной нервной системы повышает риск развития опасных нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. *Цель:* оценить изменение параметров variability сердечного ритма у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной терапии омакором. *Материалы и методы.* В исследование включены 70 больных хронической ИБС и сахарным диабетом 2 типа. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали омакор (1 г/сут) в течение 3 мес., пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию. *Результат.* Выявлена положительная динамика параметров variability сердечного ритма у пациентов основной группы на фоне применения омакора (1 г/сут). Отмечено, что омакор более эффективен у больных ИБС безпостинфарктного кардиосклероза, что выражается в изменении большего числа параметров variability сердечного ритма у этой категории больных по сравнению с пациентами, страдающими постинфарктным кардиосклерозом.

Ключевые слова: хроническая ИБС, сахарный диабет, variability сердечного ритма, омакор.

USING OF OMEGA-3 POLYNONSATURATED FATTY ACIDS AS A METHOD OF CORRECTION DISORDER OF VEGETATIVE NEUROUS SYSTEM IN PATIENTS WITH IHD AND DIABETES MELLITUS

Chernyatina M. A., Maltseva L. S.

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

Numerous of researches have proved that dysfunction of vegetative nervous system raises risk of development of dangerous disorders of a cardiac rhythm and sudden cardiac death. *Purpose.* To evaluate change of variability of cardiac rhythm in patients with chronic IHD and diabetes mellitus 2 type in a fone of complex therapy uncludingomacor. *Materials and methods.* The investigation includes 70 patients with chronic IHD combined with diabetes mellitus 2 type. Patients of main group were given omacor(1 g per day) for a period of 3 months in addition to standart therapy, patients of control group were given only basic therapy. *Results.* Positive dynamics of parameters of variability of a cardiac rhythm was revealed in patients of main group. It is noticed that omacor is more effective in patients with chronic IHD without postinfarctialcardiosclerosis, that is expressed in change of more parameters of variability of a cardiac rhythm at this category of patients in comparison with the patients, suffering from postinfarctialcardiosclerosis.

Keywords: chronic IHD, diabetes mellitus, variability of cardiac rhythm, omacor.

В настоящее время доказана тесная связь между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Сахарный диабет (СД) в значительной мере усугубляет прогрессирование дисфункции ВНС, что служит одним из важнейших факторов, обуславливающих электрическую нестабильность миокарда и высокий риск внезапной сердечной смерти у этой категории больных. Существующая у таких больных гипергликемия способствует активации процессов перекисного окисления липидов, что инициирует образование большого количества свободных радикалов и развитие хронического оксидативного стресса. Пероксиды повреждают эндотелий и вызывают эндоневральную гипоксию, которая, в свою очередь, способствует формированию диабетической

вегетативной нейропатии. При этом активность собственных антиоксидантных систем у больных СД значительно снижена [2]. Спектр лекарственных препаратов, способных влиять на патогенетический механизм повреждения ВНС у больных ИБС в сочетании с нарушением углеводного обмена, на сегодняшний день крайне ограничен. В этой связи остается актуальным поиск новых путей коррекции вегетативной дисфункции. Вот почему особый интерес представляет новый лекарственный препарат омакор, содержащий в своем составе высокоочищенные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК). Большое количество научных исследований показали, что омакор обладает выраженной антиаритмогенной активностью и снижает риск внезапной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [4]. Доказано, что антиаритмогенный эффект омакора достигается благодаря способности ω -3 ПНЖК в этерифицированной форме встраиваться в мембрану кардиомиоцитов и устранять их электрическую нестабильность [6]. Не вызывает сомнения антиоксидантное и эндотелийпротективное действие ω -3 ПНЖК [8]. Однако, несмотря на указанную фармакодинамику омакора, работы, посвященные влиянию ω -3 ПНЖК на вариабельность сердечного ритма (ВСР), малочисленны и носят исключительно экспериментальный и предварительный характер. Исследование состояния ВСР у больных ИБС и СД (т.е. у пациентов высокого риска) на фоне терапии ω -3 ПНЖК до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования – оценить влияние омакора на временные и частотные показатели ВСР у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследование включено 70 пациентов в возрасте от 47 до 68 лет (средний возраст составил $57,1 \pm 1,3$ лет), страдающих хроническими формами ИБС без признаков выраженной сердечной недостаточности (не более IIА стадии, II функциональный класс по классификации ВНОК 2002 г.) в сочетании с СД 2 типа средней и тяжелой степени. При этом 23 пациента (32,9 %) страдали постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), у 39 (55,7 %) отмечалась стабильная стенокардия напряжения, II-III функциональный класс, у 8 пациентов (11,4 %) ИБС проявлялась в форме гемодинамически незначимых желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол. Все пациенты страдали артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести, III стадии. Артериальное давление корригировалось до целевого уровня применением ингибиторов АПФ и бета-блокаторов. Уровень гликемии поддерживался в фазе компенсации ($5,2$ – $6,0$ ммоль/л) применением пероральных сахароснижающих препаратов.

Всем пациентам не менее, чем за месяц до включения в исследование, была назначена стандартная терапия, включавшая дезагреганты – кардиомагнил (75 мг/сут), ингибиторы АПФ–эналаприл (10–20 мг/сут), таблетированные сахароснижающие препараты – манинил (7–14 мг/сут, сиофор 500 мг/сут), 46 пациентов принимали бета-блокаторы – бисопролол (5–

10 мг/сут), 37 пациентов получали пролонгированные нитраты – изосорбидамонитрат (40–60 мг/сут). Часть пациентов (21 человек) использовали короткодействующие нитраты в форме нитроглицерина 1–2 ингаляции при приступах стенокардии. Больные, требующие назначения иной схемы лечения, а также пациенты, имеющие острые формы ИБС (острый и подострый периоды инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, гемодинамически значимые нарушения ритма, требующие назначения специфических антиаритмических средств), декомпенсированный СД, тяжелую хроническую сердечную недостаточность (IIБ – III стадии), тяжелую сопутствующую патологию (печеночная и почечная недостаточность, выраженное нарушение жирового обмена III–IV степени, ХОБЛ и бронхиальная астма тяжелой степени), имеющие индивидуальную непереносимость ω -3 ПНЖК, в исследование не включались.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы, основную и контрольную, по 35 человек в каждой. Критериями рандомизации являлись пол, возраст и форма хронической ИБС. Пациентам основной группы наряду со стандартной терапией был назначен омакор (1 г/сут). Пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию. Больные обеих групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия у них ПИКС. В основной группе число пациентов в подгруппе с ПИКС составило 11 человек, без ПИКС – 24 больных, в контрольной подгруппе – 12 и 23 пациента, соответственно. Длительность лечения омакором составила 3 месяца. ВСП оценивали по следующим показателям: временным – SDNN (стандартное отклонение всех интервалов NN) и триангулярный индекс SDNNidx, характеризующий общее состояние ВСП, SDANN для оценки низкочастотного компонента ВСП, рNN50 – отношение количества пар соседних NN-интервалов, различающихся более, чем на 50 мс, к общему числу NN-интервалов, коэффициент вариации VAR, rMSSD, характеризующий высокочастотный компонент; частотным – HF, VHF, LF, отражающие активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, и относительный уровень pHF [8].

Изменение параметров ВСП оценивалось с помощью суточного мониторирования ЭКГ («Кардиотехника-4000», Инкарт) до начала исследования, через 1,5 и 3 мес. лечения. Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической статистики с использованием StatSoft Statistica 6.0 и расчетом критериев Стьюдента, Уилкоксона, χ^2 .

Полученные результаты и их обсуждение

При оценке исходных данных у всех пациентов было выявлено снижение параметров ВСП по сравнению с общепринятыми нормальными показателями. При этом, уровень SDNN, рNN50 (%) и SDANN у пациентов с ПИКС был ниже по сравнению с этими показателями у больных без ПИКС ($p < 0,05$ по критерию χ^2), что свидетельствует о более выраженном нарушении ВСП у больных, страдающих ПИКС. Другие исходные показатели в подгруппах основной и контрольной группы достоверно не различались ($p > 0,05$). (Табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей ВСП у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в основной (n=35) и контрольной группе (n=35; M±m)

Показатели ВСП	Группа		Срок лечения		
			До лечения	1,5 мес.	3 мес.
VAR (ms)	Основная группа	ПИКС	856,1±54,7	835,6±49,8	870,6±53,0
		Без ПИКС	878,7±47,7	909,1±53,8	902,7±51,5
	Контрольная группа	ПИКС	901,1±57,6	911,0±51,2	894,6±59,8
		Без ПИКС	868,4±48,4	889,7±57,1	859,9±60,7
SDNN (ms)	Основная группа	ПИКС	81,0±6,1	83,2±4,9	84,1±5,6
		Без ПИКС	97,1±4,6 ^{^^}	100,2±4,9	109,8±4,8*
	Контрольная группа	ПИКС	83,3±5,2	80,3±4,8	80,9±5,4
		Без ПИКС	98,8±4,9 ^{^^}	96,1±4,9	99,7±5,5
pNN50 (%)	Основная группа	ПИКС	2,1±0,1	2,3±0,1	4,6±0,2*
		Без ПИКС	4,9±0,2 ^{^^}	5,2±0,2	9,4±0,3*
	Контрольная группа	ПИКС	2,6±0,1	3,0±0,3	2,8±0,3
		Без ПИКС	5,5±0,3 ^{^^}	5,3±0,3	5,8±0,4
rMSSD (ms)	Основная группа	ПИКС	16,6±1,2	17,2±1,2	17,1±1,0
		Без ПИКС	17,8±0,9	18,5±0,8	25,8±1,0*
	Контрольная группа	ПИКС	16,8±0,7	16,4±1,0	17,2±0,9
		Без ПИКС	16,7±1,0	17,2±1,1	16,7±0,9
SDNNidx (ms)	Основная группа	ПИКС	32,8±1,4	33,8±1,7	34,1±1,9
		Без ПИКС	33,1±1,9	33,5±2,0	31,9±1,8
	Контрольная группа	ПИКС	31,8±1,7	32,4±2,0	30,8±1,9
		Без ПИКС	32,4±2,1	33,8±1,9	33,1±2,1
SDANN (ms)	Основная группа	ПИКС	78,9±4,3	83,2±4,9	77,2±4,9
		Без ПИКС	125,6±6,1 ^{^^}	122,6±6,8	121,7±6,3
	Контрольная группа	ПИКС	81,2±5,0	77,8±4,7	79,2±4,9
		Без ПИКС	130,8±6,0 ^{^^}	126,7±6,1	128,5±6,9
VLF	Основная группа	ПИКС	1002,2±68,6	970,8±63,4	959,8±61,8
		Без ПИКС	976,3±57,1	960,5±49,7	948,9±62,3
	Контрольная группа	ПИКС	1023,9±68,1	1019,0±61,9	996,5±65,1
		Без ПИКС	986,3±53,5	1008,5±59,8	969,7±63,8
LF	Основная группа	ПИКС	397,6±21,8	391,8±24,9	384,7±22,3
		Без ПИКС	373,2±22,4	363,0±19,1	374,8±21,9
	Контрольная группа	ПИКС	378,9±20,7	388,4±23,6	393,7±24,5
		Без ПИКС	395,6±19,6	406,9±22,8	389,2±22,4
HF	Основная группа	ПИКС	106,9±6,6	111,8±8,1	114,1±6,9
		Без ПИКС	112,9±8,0	112,1±7,7	114,3±7,1
	Контрольная группа	ПИКС	104,8±6,4	109,8±7,5	103,1±7,3
		Без ПИКС	109,1±8,2	107,8±7,5	114,7±8,0
nHF (%)	Основная группа	ПИКС	21,8±1,3	22,4±1,3	22,7±1,2
		Без ПИКС	22,1±1,1	27,3±1,3*	30,3±1,2*
	Контрольная группа	ПИКС	21,5±1,2	20,8±1,0	21,1±1,3
		Без ПИКС	22,7±1,1	22,1±1,4	23,5±1,4

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия исходных и полученных данных.

^{^^} – $p < 0,05$ – достоверность различия исходных данных в подгруппах пациентов с ПИКС и без ПИКС.

Через 1,5 мес. терапии омакором у пациентов основной группы, не страдающих ПИКС, было отмечено повышение уровня nHF на 23,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении относительного уровня парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. К 3-му месяцу терапии этот показатель увеличился более существенно (на 37,1 %) по сравнению с исходным уровнем. Достоверного изменения уровня nHFу больных основной группы с ПИКС и в контрольной группе не наблюдалось. (Рис. 1).

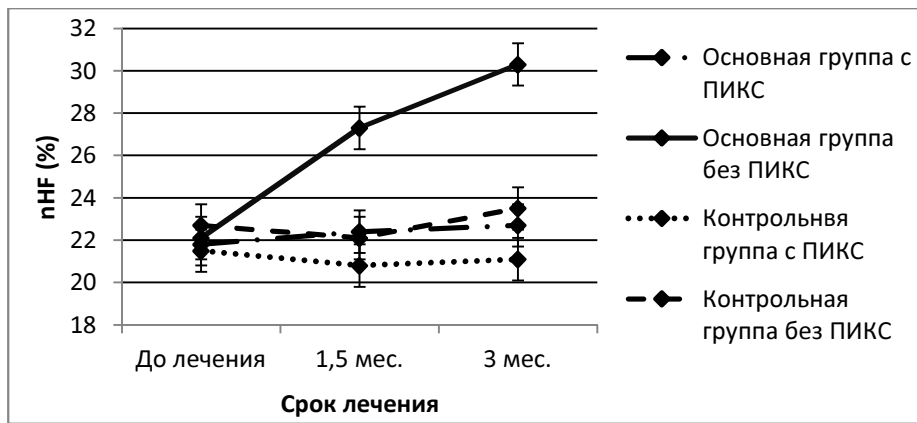


Рис. 1. Изменение параметра pHF у больных основной и контрольной группы на фоне терапии омакором.

К 3-му месяцу лечения у пациентов основной группы без ПИКС было выявлено повышение уровня SDNN, увеличился на 13,1 %. В других подгруппах динамики этого показателя не отмечалось. (Рис. 2).

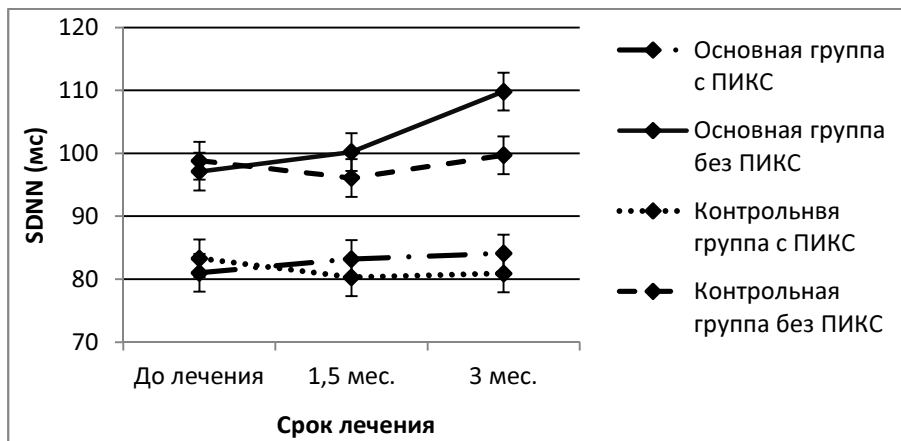


Рис. 2. Изменение параметра SDNN у больных основной и контрольной группы на фоне терапии омакором

Уровень pNN50 увеличился к 3-му месяцу терапии омакором у всех пациентов основной группы практически в 2 раза. Однако в подгруппе больных ПИКС этот показатель оставался ниже, чем у пациентов, не страдающих ПИКС. В контрольной группе величина этого параметра не изменялась. (Рис. 3).

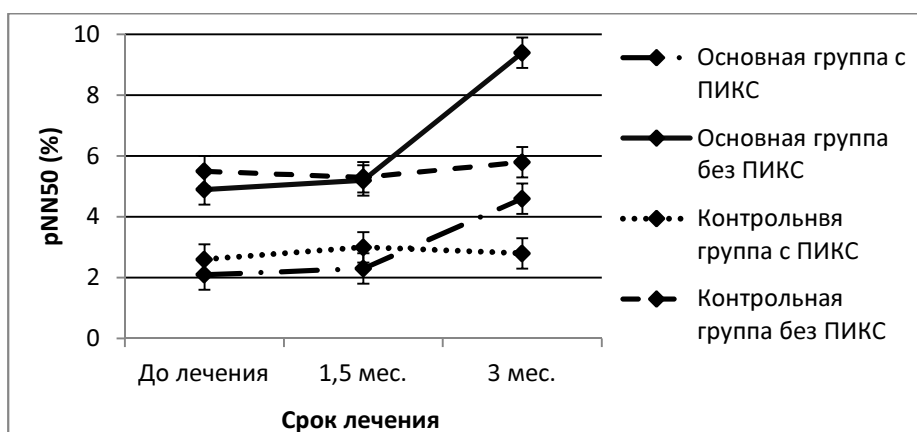


Рис. 2. Изменение параметра рNN50 у больных основной и контрольной группы на фоне терапии омакором

Выявлена положительная динамика уровня rMSSD у пациентов без ПИКС основной группы – этот показатель повысился на 44,9 %, в то время как у больных, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, а также у всех пациентов контрольной группы, он не изменился. Достоверного изменения параметров VAR, SDNNidx, SDANN, а также показателей частотной области (VLF, LF и HF) в нашем исследовании выявлено не было.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, согласуются с данными отдельных работ, посвященных влиянию ω -3 ПНЖК на параметры ВСР и выраженность ишемических изменений в миокарде у больных ИБС без сопутствующего СД. Так, имеются данные о положительном влиянии омакора на отдельные показатели ВСР у пациентов, страдающих хронической ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [3]. Следует отметить, что часть больных в этом исследовании также страдали ПИКС. Однако у них отсутствовало нарушение углеводного обмена, которое является мощным фактором, усугубляющим дисфункцию ВНС, что объясняет наличие более выраженного положительного ответа на терапию омакором пациентов этой категории по сравнению с нашим исследованием. В другом исследовании не было выявлено положительное влияние 3-месячного курса терапии омакором на параметры ВСР у больных ПИКС в сочетании с гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией [5]. Авторы связывают полученный отрицательный результат, с одной стороны, с малой продолжительностью курса лечения, с другой – с тяжелыми структурными изменениями в миокарде у исследуемых больных – часть из них перенесли 2 и более инфаркта миокарда, отдельным пациентам в анамнезе были произведены реконструктивные вмешательства (аортокоронарное шунтирование, транслюминальная ангиопластика со стентированием).

Таким образом, ω -3 ПНЖК оказывают положительное влияние на параметры ВСР у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. Однако у пациентов, не имеющих выраженных структурных изменений в миокарде, положительный эффект терапии омакором оказывается более существенным по сравнению с больными, страдающими ПИКС – у этой категории пациентов положительный эффект лечения минимален. Этот факт, вероятно, обусловлен различной степенью повреждения ВНС у больных, перенесших инфаркт миокарда и у пациентов без рубцовых изменений в миокарде. Доказано, что некроз миокарда приводит к появлению зон денервации, это проявляется увеличением активности симпатической нервной системы и снижением тонуса парасимпатической [10]. При других формах ИБС, не сопровождающихся рубцовыми изменениями в миокарде, нарушение функции ВНС обусловлено поражением ее рецепторного аппарата, находящегося, как правило, в эндотелии сосудов [1].

Обладая мощным эндотелийпротективным эффектом, ω -3 ПНЖК, вероятно, способствуют восстановлению рецепторного аппарата и защите его от пагубного воздействия ишемии и гипергликемии, тем самым улучшая функционирование ВНС у больных хронической ИБС без рубцовых изменений в миокарде в сочетании с СД 2 типа.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать омакор в качестве препарата выбора для коррекции нарушений ВСР в составе комплексной терапии у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Выводы

1. У больных ИБС в сочетании с СД 2 типа имеет место снижение основных параметров ВСР. У пациентов с ПИКС отмечается более выраженное уменьшение отдельных показателей (SDNN, pNN50, SDANN), что свидетельствует о более грубом поражении ВНС у больных этой категории.
2. Омакор (1 г/сут) в составе комплексной терапии больных хронической ИБС без рубцовых изменений в миокарде в сочетании с СД 2 типа приводит к улучшению ряда параметров ВСР (SDNN, и rMSSD) к 3-му месяцу терапии, а также увеличивает относительный уровень парасимпатических влияний pHF уже к 1,5 мес. лечения.
3. Применение омакора (1 г/сут) в течение 3 мес. у больных ИБС с ПИКС в сочетании с СД 2 типа оказывает менее существенное влияние на параметры ВСР по сравнению с пациентами без ПИКС и приводит к увеличению только уровня pNN50 к 3-му месяцу терапии.

Список литературы

1. Амиров Н. Б., Чухнин Е. В. Вариабельность сердечного ритма у лиц с постинфарктным кардиосклерозом // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – №2. – С. 7-11.
2. Баринов А. Н., Новосадова М. В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Фарматека. – 2010. – №12. – С. 55-61.
3. Костина Н. Л., Михин В. П. Аритмическая активность и вариабельность сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне комплексной терапии Омакором // Сердце. – 2011. – Т. 10, №4. – С.218-223.
4. Моисеев С. В. N-3 полиненасыщенные жирные кислоты – новый подход к лечению аритмий // Клин. фармакология и терапия. – 2011. – №20(1). – С. 30-36.

5. Перова Н. В., Марцевич С. Ю., Литинская О. В., Шерашов В. С., Чудакова И. А., Оганов Р. Г. Высокоочищенные и высококонцентрированные омега-3 жирные кислоты у больных хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – Т. 16, №4. – С. 36-41.
6. Сачек М. М., Малаш А. И. Место омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в кардиологии // Вестник фармации. – 2009. – №2 (44). – С. 91-97.
7. Чухнин Е. В., Амиров Н. Б. Вариабельность сердечного ритма. Метод и клиническое применение // Вестник современной клинической медицины. – 2008. – Т. 1, №1. – С. 72-78.
8. Шляхто Е. В., Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г. Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза // Обзоры клинической кардиологии. – 2006. – №7. – С. 2-12.
9. Maser R. E., Mitchel B. D., Vinik A. I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // Diabetes care. – 2003. – Vol. 26(6). – P.1895-1901.
10. Zipes D. P. Influence of myocardial ischemia and infarction on automatic innervation of heart // Circulation. – 1990. –Vol. 82. – P. 1095-1105.

Рецензенты:

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

Боровков Н. Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород.