

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Іллюшина

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

Реалізація міжнародних рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань у жінок: фокус на омега-3-поліненасичені жирні кислоти

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти в останні десятиліття широко застосовують у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. У статті наведено результати вживання дієтичної добавки «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» у комплексі зі стандартною терапією при лікуванні у 40 жінок (середній вік — 57,2±2,7 року) з гіпертонічною хворобою та менопаузальним метаболічним синдромом.

Ключові слова: дисліпідемія, Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини, метаболічний синдром, омега-3-поліненасичені жирні кислоти.



**Професор
О.І. Мітченко,
науковий керівник
відділу дисліпідемій**

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — основна причина смерті населення Європи — становлять, відповідно до офіційних статистичних джерел 2012 р., в абсолютних величинах >4 млн випадків смерті на рік,

або близько 47% усіх випадків смертності (52% смертей серед жінок і 42% — у чоловіків) (Mosca L. et al., 2011). Найбільш загрозливими ССЗ є ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда та інсульт. Тривалий час увага до жінок у рандомізованих дослідженнях була недостатньою, і тільки протягом останніх років вони все частіше залучаються до участі у великих багаточентрових міжнародних дослідженнях, результати яких стають базою для створення рекомендацій.

Перші спеціалізовані рекомендації щодо лікування та профілактики ССЗ у жінок опубліковані Американською асоціацією серця в 1999 р. На сьогодні досягнуто значного прогресу щодо інформованості, профілактики і лікування цих пацієнтів. Міф про те, що хвороби серця — чоловічі хвороби, був розвінчаний. З 1980-х років серцево-судинна смертність серед чоловіків помітно знижувалася, в той же час у жінок зберігалася зростання смертності від ІХС. Про актуальність боротьби з факторами ризику ССЗ у жінок свідчить і той факт, що у 1/3 випадків смерті від ССЗ жінки помирають раптово, без розвитку будь-

яких попередніх симптомів (Мітченко О.І., Лутай М.І., 2011; Mosca L. et al., 2011).

Разом із цим залишається актуальною проблема недостатньої інформованості жінок про фактори ризику ІХС і необхідність її профілактики. Результати дослідження National Health and Nutrition Examination Survey показали, що у більшості жінок з ІХС, які приймають гіполіпідемічні препарати, не вдається досягти цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (Saito Y. et al., 2008). Так, у 93% жінок зі встановленою ІХС, включених у Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ. У дослідженні Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT), серед учасників якого було 20% жінок, вивчали ефект гіполіпідемічної терапії в медичних центрах США і Канади (Grady D. et al., 2001; Mancini G.V. et al., 2002). У кінці трирічного дослідження у 31% чоловіків і лише у 12% жінок досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ. У цілому результати більшості досліджень підтверджують, що чоловіки отримують більш агресивну і ефективну гіполіпідемічну терапію, у результаті чого рівень ХС ЛПНЩ у них нижчий, ніж у жінок.

За даними Фремінгемського дослідження, підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), особливо в поєднанні з низьким рівнем ХС ЛПВЩ, є незалежним фактором ризику коронарної смертності у жінок. Результати дослідження Lipid Research Clinics Followup Study показали, що рівень ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) <50 мг/дл має більше прогностичне значення для жінок, ніж рівень загального ХС або ХС ЛПНЩ (Ekelund L.G. et al., 1988). Саме тому автори чинних рекомендацій Американської асоціації серця (American Heart Association — АНА) з профілактики

серцево-судинних захворювань у жінок 2011 р. зробили акцент на прихильності пацієнтів до профілактичних заходів, до яких відносять модифікацію способу життя; відмову від паління; фізичну активність; кардіоваскулярну реабілітацію; дієту, яка включає продукти з цільного зерна і з високим вмістом клітковини, рибу, особливо жирних сортів, обмеження продуктів із вмістом насичених жирів і ХС, обмеження споживання алкоголю, натрію і цукру; нормалізацію маси тіла; споживання омега-3-жирних кислот. Згідно з вищеведеними рекомендаціями АНА, доцільним є споживання жінками омега-3-жирних кислот у формі рибних страв або у формі добавок, наприклад ейкозапентаєнова кислота (eicosapentaenoic acid — EPA) по 1800 мг/добу за наявності гіперхолестеринемії та/чи гіпертригліцеридемії з метою первинної та вторинної профілактики ССЗ. Необхідно зазначити, що біологічно актив-



ні добавки, які мають у своєму складі риб'ячий жир, можуть містити різні дози EPA і докозагексаєнової кислоти (docosahexaenoic acid — DHA) (Bucher H.C. et al., 2002; Balk E.M. et al., 2006).

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) широко застосовують у сучасній кардіології завдяки таким їхнім ефектам, як активація синтезу протизапальних ейкозаноїдів (простагландинів 3-ї серії, лейкотрієнів 5-ї серії); зменшення синтезу фактора агрегації тромбоцитів, фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1; зменшення впливу на фактор зростання еритроцитів; зменшення агрегації еритроцитів; стимуляція розслаблення ендотеліальних клітин стінок кровоносних судин; нормалізація ліпідного обміну. У дослідженнях із первинної та вторинної профілактики ССЗ встановлено, що прийом омега-3-ПНЖК знижує вміст у плазмі крові фосфоліпідів, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, інгібує окиснення модифікованих ЛПНЩ, тим самим запобігаючи пошкодженню ендотелію і прогресуванню атерогенезу, а також зменшує клінічні симптоми ІХС (Johansep O. et al., 1999; Marchioli R., Valagussa F., 2000; Mori T.A. et al., 2000). Прийом омега-3-ПНЖК безпечний, не чинить тератогенної та ембріотоксичної дії і можливий у жінок різного віку, в тому числі репродуктивного. Терапевтичне застосування омега-3-ПНЖК по мірі накопичення даних стає все більш привабливим додатковим засобом первинної та вторинної профілактики ССЗ (Roche H.M., Gibney M.J., 1996; Kris-Etherton P.M. et al., 2002).

Відкритим залишається питання можливості корекції порушень ліпідного обміну у жінок у менопаузальний період, тому мета нашого дослідження — вивчення ефективності дієтичної добавки (ДД) «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» («Queisser Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина) в комбінації зі стандартною гіполіпідемічною дієтою на показники ліпідного і вуглеводного обміну у жінок із гіпертонічною хворобою (ГХ) і менопаузальним метаболічним синдромом (ММС).

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження було включено 40 жінок (середній вік — 57,2±2,7 року), з ГХ і ММС, які сформували дві клінічні групи: 1-ша — 22 пацієнтки з ГХ, ММС, у яких гіполіпідемічна дієта була оптимізована призначенням ДД «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» по 1 капсулі 1 раз на день під час прийому їжі; 2-га група — 18 пацієнток із ГХ, ММС, які приймали тільки гіполіпідемічну дієту. При подальшому аналізі 1-ї групи хворих розподілили на дві підгрупи залежно від наявності інсулінорезистентності (ІР): 1а — 12 пацієнток із ГХ та ММС; 1б — 10 пацієнток із ГХ, ММС та ІР. Чутливість тканин до інсуліну визначали за допомогою індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance). Цей показник розраховували за формулою:

Індекс НОМА = рівень інсуліну натще (мкл · ОД/мл) · рівень глюкози крові натще (ммоль/л) / 22,5.

При індексі НОМА >2,77 ум. од. діагностували ІР.

Як стандартну терапію всі хворі впродовж дослідження отримували інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лізиноприл в дозі 20 мг/добу; ацетилсаліцилову кислоту 100 мг/добу. Дози препаратів не змінювалися за 1 міс до включення в дослідження і протягом періоду його проведення. Відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів 2011 р. з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій усім пацієнткам було призначено гіполіпідемічну дієту в перші 3 міс після виявлення дисліпідемії, а саме: зниження вживання жирів тваринного походження, калорійності їжі; також надано рекомендації щодо модифікації способу життя.

Верифікацію метаболічного синдрому (МС) проводили відповідно до Консенсусу експертів 6 організацій: Міжнародної федерації діабету з епідеміології та профілактики, Національного інституту серця, легенів і крові США, Американської асоціації серця, Всесвітньої федерації серця, Міжнародного товариства за атеросклерозу, Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння.

Усі пацієнтки, що увійшли до дослідження, мали ГХ II стадії 2-го ступеня. Ризик високий. ІХС відсутня в анамнезі у всіх учасників дослідження.

Як видно з табл. 1, пацієнтки обох груп практично не відрізнялися за індексом маси тіла (ІМТ), який відповідав ожирінню I ступеня. У всіх досліджуваних відзначали прояви абдомінального ожиріння за округлістю талії (ОТ) відповідно до критеріїв АТР (Adult Treatment Panel) III. Достовірних відмінностей не виявлено в показниках систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Критеріями виключення з дослідження були: підвищена чутливість до окремих компонентів продукту, вік <18 років; період вагітності та годування грудьми.

Схема дослідження включала ДД «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» по 1 капсулі 1 раз на день під час прийому їжі. Курс для всіх пацієнтів становив 12 тиж. Контроль можливих побічних ефектів за даними клініко-лабораторного обстеження здійснювали на 6-му тижні й наприкінці дослідження. Після 12 тиж вживання ДД «Доппельгерц® актив

Омега-3 чисті судини» проводили повторне клінічне та лабораторне обстеження. Методи дослідження включали: розрахунок ІМТ, ОТ, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ) за Коротковим після прийому препаратів, визначення основних біохімічних показників сироватки крові натще (аланінамінотрансферази — АлАТ, аспарагінамінотрансферази — АсАТ, креатинфосфокінази — КФК, креатиніну, глюкози), а також загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності плазми крові.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою SPSS11.0 з використанням непараметричного кореляційного аналізу Спірмена.

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 2, у пацієнток обох груп в кінці дослідження рівні ТГ перевищували цільові значення цього показника (<1,7 ммоль/л), а рівні ХС ЛПВЩ були нижчі за цільовий рівень (>1,3 ммоль/л) відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця з профілактики серцево-судинних захворювань у жінок (2011).

Як видно з табл. 2, у хворих 1-ї групи в кінці дослідження відзначено нормалізацію ліпідних характеристик. Так, у жінок 1-ї групи виявили тенденцію до підвищення рівнів ХС ЛПВЩ (1,30±0,04 ммоль/л) і достовірне (p<0,05) зниження до цільового рівня ТГ (1,7±0,2 ммоль/л). У цій групі терапія «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» дозволила досягти цільових рівнів ХС ЛПВЩ у 12 (54,6%) і ТГ — у 18 (81,8%) випадках. У 2-й групі виявлена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ і зниження рівня ТГ, значення якого знизилось на 24% і становило 1,9±0,1 ммоль/л, що все ж перевищило цільовий рівень для цього контингенту хворих. Цільові значення рівнів ХС ЛПВЩ і ТГ у 2-й групі виявлені відповідно у 8 (44,5%) і 12 (66,7%) досліджуваних. Можливо, для досягнення бажаного результату в більшому відсотку випадків необхідно більш тривале лікування, а в ряді випадків — додаткова корекція супутніх змін гормонального фону в жінок із ММС та порушенням вуглеводного обміну, тому що наявність ІР може асоціюва-

Таблиця 1

Показник	Клінічна характеристика пацієнток		p
	1-ша група	2-га група	
ІМТ, М±m, кг/м ²	31,4±0,2	32,3±0,3	нд
ОТ, М±m, см	92,5±0,4	93,1±0,7	нд
САТ, М±m, мм рт. ст.	146,4±1,3	143,3±2,2	нд
ДАТ, М±m, мм рт. ст.	97,1±1,2	100,1±1,7	нд

Нд — недостовірно.

Таблиця 2

Показник	Динаміка показників ліпідного профілю на фоні прийому ДД «Доппельгерц® актив Омега-3 чисті судини» у хворих 1-ї і 2-ї груп			
	1-ша група		2-га група	
	фон	12 тиж	фон	12 тиж
Загальний ХС, ммоль/л	5,3±0,2	5,2±0,2	5,6±0,2	5,4±0,2
ТГ, ммоль/л	2,3±0,1	1,7±0,1*	2,4±0,1	1,9±0,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,4±0,1	3,3±0,2	3,5±0,3	3,2±0,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,05	1,30±0,04	1,11±0,1	1,21±0,2
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,2±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,1±0,6	3,0±0,4	4,1±0,4	3,3±0,3

*Відмінності показників достовірні порівняно з такими 1-ї групи на фоні лікування (p<0,05).

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну ($M \pm m$) у динаміці вживаності ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» у жінок підгрупи 1а і 1б

Показник	1а підгрупа (ГХ, ММС)		1б підгрупа (ГХ, ММС+ІР)	
	фон	12 тиж	фон	12 тиж
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,2	5,0±0,2	6,9±0,3*	6,3±0,2
Інсулін, мкОД/мл	10,5±0,2	9,7±0,3	22,0±0,6*	19,1±0,5
Індекс НОМА, ум. од.	2,4±0,1	2,2±0,2	6,8±0,6	5,3±0,2

* $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 1а.

тися із тривалою наявністю гіперінсулінемії, усунення якої пов'язане з відновленням чутливості до інсуліну.

На сьогодні Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) схвалило застосування ПНЖК як засобу для лікування дуже високої гіпертригліцеридемії. Переконаливо доведена здатність ПНЖК знижувати концентрацію ТГ. Механізм цього ефекту, вірогідно, пов'язаний з активацією рецептора PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), що приводить зрештою до зниження синтезу ЛПДНЩ у печінці. Рівень ТГ на фоні застосування ПНЖК може знижуватися на 30–40%, при цьому рівень ХС ЛПВЩ підвищується на 9% (Saito Y. et al., 2008; Lemaitre R.N. et al., 2012).

Для оцінки впливу ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» на показники ІР нами проведено порівняльний аналіз рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА до і після 12 тиж лікування у двох підгрупах пацієнток 1-ї групи залежно від чутливості тканин до інсуліну. Як видно з табл. 3, у підгрупі 1а досліджувані показники відповідали нормі й прояви ІР за даними індексу НОМА ($>2,77$ ум. од.) були відсутні у всіх хворих на початку дослідження. На фоні лікування значення цих характеристик залишалися практично без динаміки. У хворих підгрупи 1б із ГХ, ММС та ІР порівняно з підгрупою 1а відзначали достовірно вищі значення рівня глюкози у плазмі крові натще ($p < 0,05$), які перевищували норму, та інсуліну натще ($p < 0,05$), рівень якого наближався до верхньої межі норми. Такі зміни асоціювалися з підвищенням індексу НОМА ($6,8 \pm 0,6$ ум. од.) і наявністю ІР. У кінці дослідження у пацієнтів підгрупи 1б відзначено тенденцію до покращення чутливості периферичних тканин до інсуліну, що виразилося у зниженні індексу НОМА з $6,8 \pm 0,6$ до $5,3 \pm 0,2$ ум. од. Вище наведені зміни в основному зумовлені тенденцією до зниження рівня інсуліну, який зменшився на 13,2% (з $22,0 \pm 0,6$ до $19,1 \pm 0,5$ мкОД/мл).

Властивість ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» оптимізувати показники інсуліночутливості, яку виявлено у нашому дослідженні у хворих з ІР, підтверджують дані досліджень останніх років про важливу роль омега-3-ПНЖК у синтезі тканинних гормонів, ейкозаноїдів (про-

стагландини, простагліцини, тромбокساني й лейкотрієни), що регулюють клітинні та тканинні функції, в тому числі чутливість до інсуліну, запальні реакції, тромбоцитарну активність, ендотеліальну функцію тощо (Park Y.W. et al., 2003).

Протягом усього періоду проведення дослідження ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» по 1 капсулі щодня 1 раз на добу під час прийому їжі добре переносилася пацієнтками. Можливі побічні ефекти з боку як клінічної картини, так і лабораторних показників порівняно з відповідними значеннями були відсутні.

Висновки

1. Встановлено, що гіполіпідемічна дієта із вживанням ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» в дозі 1 капсула на добу протягом 12 тиж асоціюється з досягненням цільових рівнів ТГ і ХС ЛПВЩ у жінок з ГХ, ММС, в той час як дотримання дієтичних рекомендацій без використання ДД супроводжується лише тенденцією до нормалізації зазначених характеристик.

2. Виявлено, що вживання ДД «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» протягом 12 тиж дозволяє оптимізувати чутливість периферичних тканин до інсуліну (індекс НОМА) у пацієнтів із ГХ, ММС та ІР, не погіршуючи при цьому стан вуглеводного обміну.

3. Вживання «Доппельгерц» актив Омега-3 чисті судини» в дозі 1 капсула щодня 1 раз на добу під час прийому їжі продемонструвало високу безпеку і хорошу переносимість продукту водночас із відсутністю побічних реакцій у досліджуваних пацієнтів.

Список використаної літератури

- Мітченко О.І., Лугай М.І. (2011) Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Четверта хвиля, с. 27–31.
- Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M. et al. (2006) Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 189(1): 19–30.
- Bucher H.C., Hengstler P., Schindler C., Meier G. (2002) N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.*, 112(4): 298–304.

Ekelund L.G., Haskell W.L., Johnson J.L. (1988) Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. *The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study*. *N. Engl. J. Med.*, 319(21): 1379–1384.

Grady D., Brown J.S., Vittinghoff E. et al. (2001) Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet. Gynecol.*, 97(1): 116–120.

Johansen O., Seljeflot I., Høstmark A.T., Arnesen H. (1999) The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19(7): 1681–1686.

Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J.; American Heart Association. Nutrition Committee (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106(21): 2747–2757.

Lemaitre R.N., Sittani C., Song X. et al. (2012) Circulating and dietary α -linolenic acid and incidence of congestive heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96(2): 269–274.

Mancini G.B., Miller M.E., Evans G.W. et al. (2002) Post hoc analysis of coronary findings from the prospective randomized evaluation of the vascular effects of the Norvasc trial (PREVENT). *Am. J. Cardiol.*, 89(12): 1414–1416.

Marchioli R., Valagussa F. (2000) The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. *Eur. Heart J.*, 21(12): 949–952.

Mori T.A., Watts G.F., Burke V. et al. (2000) Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation*, 102(11): 1264–1269.

Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al.; American Heart Association (2011) Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57(12): 1404–1423.

Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al. (2003) The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.*, 163(4): 427–436.

Roche H.M., Gibney M.J. (1996) Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50(9): 617–624.

Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. JELIS Investigators (2008) Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*, 200(1): 135–140.

Адреса для листування:

Мітченко Олена Іванівна
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска НАМН України»,
відділ дисліпідемій

Одержано 17.04.2013