

УДК 616.13/.16+616.379-008.6)-009

DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110020

Сергієнко В.О., Ажмі С., Сергієнко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Порівняльна характеристика впливу омега-3 поліненасичених жирних кислот, статинів та їх комбінування на показники ліпідного спектра крові, судинно-тромбоцитарного гомеостазу і варіативності ритму серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:315-23. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110020

Резюме. Актуальність. Особливу зацікавленість у лікуванні дисліпопротеїнемій (ДЛП) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) з кардіоваскулярною автономною нейропатією (КАН) викликає аналіз ефективності комбінування омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) і статинів, однак інформація про особливості їх використання неоднозначна, має фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому потребує подальшого уточнення. **Мета.** Проведення порівняльної характеристики впливу ω -3 ПНЖК, статинів та їх комбінування на показники ліпідного спектра крові, судинно-тромбоцитарного гомеостазу і варіативності ритму серця (ВРС) у хворих на ЦД-2 з КАН. **Матеріали та методи.** Обстежено 75 хворих на ЦД-2 із функціональною стадією КАН. У крові визначали концентрацію глюкози, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ) і низької щільності (ХС ЛПНЩ); вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1), тромбоксану B_2 (ТХВ₂), 6-кетопростагландину $F_{1\alpha}$ (6-ketoPGF_{1 α}), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), співвідношення ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} . З метою оцінки результатів короткотривалої ВРС використовували часові й спектральні параметри. Пацієнти з ЦД-2 та функціональною стадією КАН були стратифіковані на чотири групи і протягом трьох місяців, окрім цукрознижувальної терапії, отримували: 1-ша група (n = 21) — препарат ω -3 ПНЖК 1 капс/добу; 2-га група (n = 22) — симвастатин 20 мг/добу; 3-тя група (n = 17) — препарат ω -3-ПНЖК 1 г/добу і симвастатин 10 мг/добу; у контрольній (n = 15) — стандартну цукрознижувальну терапію протягом трьох місяців. **Результати.** Включення в лікувальні заходи препарату ω -3 ПНЖК виявляло більш значуще порівняно з симвастатином зниження рівня ТГ, зменшення вмісту КА та збільшення концентрації ХС ЛПВЩ і не впливало на концентрацію ЗХС і ХС ЛПНЩ. Використання симвастатину супроводжувалося більш вірогідним зменшенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, ТХВ₂, ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, ЕТ-1, 6-ketoPGF_{1 α} ; часових і спектральних параметрів ВРС. Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину супроводжувалася найбільш вираженими, позитивними, вірогідними змінами ліпідного обміну, ендотеліальної функції, ТХВ₂, ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} ; часових і спектральних параметрів ВРС. **Висновки.** Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії ω -3 ПНЖК і симвастатином не пов'язана зі станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність її використання в лікуванні ДЛП у хворих на ЦД-2 і функціональну стадію КАН.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; кардіоваскулярна автономна нейропатія; ліпіди; ендотелін-1; система «простациклін I₂ — тромбоксан A₂»; варіативність ритму серця; ω -3 поліненасичені жирні кислоти; статини; комбінована терапія

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) — третя за значенням (після артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС)) причина розвитку хронічної серцевої недостатності (СН). Ризик виникнення СН за наявності ЦД-2 зумовлений поєднанням діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії (КАН), кардіоміопатії, ІХС та АГ [1–3]. КАН — одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії, що діагностується незадовільно, може спричинювати ішемію вінцевих судин, «німий» інфаркт міокарда (ІМ); навіть доклінічна стадія КАН збільшує, а клінічна значно збільшує ймовірність синдрому раптової смерті; може бути передвісником виникнення гострих порушень мозкового кровотоку [1, 4, 5]. Отже, дослідження й з'ясування патогенезу КАН, рання діагностика, пошук шляхів і способів ефективного лікування є одними з пріоритетних завдань сучасної діабетології.

Незважаючи на досягнення в розумінні патогенезу, проблема лікування КАН у хворих на ЦД-2 залишається в центрі уваги клініцистів і фармакологів. До цього часу не розроблений ефективний метод корекції метаболічних і функціональних порушень КАН за наявності ЦД-2.

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за наявності ЦД-2 належить механізмам, асоційованим із гіперглікемією й атерогенною дисліпопротеїнемією (ДЛП) — гіпертріацилглицеринемією (гіперТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищеною концентрацією ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Порівняльний аналіз показників ліпідного спектра крові виявив, що найбільш виражена діабетична ДЛП спостерігається при функціональній і функціонально-органічній стадіях КАН (порівняно із субклінічною). В той же час ступінь вираженості порушень ліпідного обміну у пацієнтів із функціональною і функціонально-органічною стадіями вірогідно не відрізняється між собою [5]. Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП, АГ супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень [2]. Отже, зменшення ризику виникнення ССЗ у хворих на ЦД-2 потребує комплексного вирішення, зокрема контролю провідних атерогенних чинників.

Важливу роль у регуляції тромбоцитарного гемостазу відіграють похідні арахідонової кислоти (АА), що внаслідок активації фосфоліпази звільняються з фосфоліпідів мембран тромбоцитів і стінки судин. Надалі під впливом циклооксигенази з АА утворюються простагландини, і з них у тромбоцитах виробляється надзвичайно потужний агрегуючий агент — тромбоксан A_2 (TXA_2), а в стінці судин — основний інгібітор агрегації — простагландин I_2 (PGI_2) [1, 5].

Важливе значення у виникненні ССЗ, а також КАН у хворих на ЦД-2 може мати гіперінсулінемія

(ГІ)/інсулінова резистентність (ІР), а також атерогенна ДЛП, що характеризується збільшенням рівня ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і зниженням вмісту ХС ЛПВЩ. Хронічна гіперглікемія, ГІ та/або ІР супроводжуються порушеннями ліпідного обміну, і їх вираженість може корелювати зі ступенем тяжкості ДЛП. Вважається, що власне ГІ є рушійною силою активації патофізіологічних процесів формування та/або наростання тяжкості ССЗ у хворих на ЦД-2 [4–6].

Запропоновано кілька механізмів, відповідальних за розвиток вегетативної дисфункції при ЦД, серед них провідне значення, ймовірно, мають ГІ та ІР. Патофізіологічні зміни параметрів варіативності ритму серця (ВРС) можуть бути прогностичними критеріями розвитку ускладнень та високого ризику несприятливих наслідків у хворих на ЦД-2 з хронічними макро- і мікросудинними проявами захворювання, зокрема діабетичними нефропатіями [6]. При ураженому серці зміни в активності аферентних і еферентних волокон автономної нервової системи та в локальній невральній регуляції сприяють симпатовагусному дисбалансу зі зниженням ВРС, створюючи передумови для виникнення загрозливих аритмій. Низькі показники ВРС корелюють із ризиком раптової смерті навіть більшою мірою, ніж фракція викиду, категорія шлуночкових аритмій та фізична толерантність [7]. Зниження ВРС у хворих на ЦД-2 є маркером КАН і розглядається як предиктор ССЗ та смертності [8]. Повідомляється, що субклінічна стадія КАН характеризується вираженими змінами ВРС, а саме зниженням тону парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що обумовлює відносно підвищення тону симпатичної ланки та зростання симпто-парасимпатичного індексу (LF/HF). Функціональна стадія проявляється відносною симпатотонією з підвищенням LF/HF; зниженням параметрів ВРС у всіх часових і спектральних діапазонах [5].

З метою фармакотерапії ДЛП використовують статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотиніну кислоту та її похідні, препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) або, як альтернатива, їх поєднання з інгібіторами поглинання холестерину [9–11].

Особливу зацікавленість викликає аналіз ефективності комбінування ω -3 ПНЖК і статинів у лікуванні ДЛП, однак інформація про особливості їх використання для лікування хворих на ЦД-2 і КАН неоднозначна, має фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому потребує подальшого уточнення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей впливу ω -3 ПНЖК і симвастатину на показники ліпідного спектра крові, концентрацію ендотеліну-1 (ЕТ-1), тромбоксану B_2 (TXB_2), 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ (6-ketoPGF $_{1\alpha}$), співвідношення $TXB_2/6$ -ketoPGF $_{1\alpha}$ та ВРС у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН.

Матеріали та методи

Дослідження здійснено на базі діабетологічного відділення Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України обстежено 75 хворих на ЦД-2 із функціональною стадією КАН віком 50–59 років, тривалістю захворювання 1–6 років, показниками глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — $7,1 \pm 0,4$ %. Контрольну групу становили 15 практично здорових людей віком $51,9 \pm 3,2$ року.

Усім хворим проводили скринінг, що включав п'ять кардіоваскулярних тестів (КВТ). Діабетичну КАН діагностували за наявності двох і більше порушень КВТ, результатів векторкардіографії, спектрального аналізу ВРС, електрокардіографії (ЕКГ), добового моніторування ЕКГ, змін показників коригованого інтервалу QT, пружно-еластичних властивостей артерій, що дозволяло виявити субклінічну, функціональну та функціонально-органічну стадії КАН [12–14].

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA_{1c} — методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напівавтоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ. Вміст ХС ЛПНЩ (ммоль/л) обчислювали за формулою V.T. Friedewald, коефіцієнт атерогенності (КА) — за формулою А.Н. Клімова. Оскільки відмінною рисою ДЛП, що асоціюється з ЦД-2, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ, вираховували співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що характеризує внесок ліпопротеїноліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ [9–11]. Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми Human (Німеччина) на напівавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. Інтерпретацію отриманих показників проводили згідно з положеннями консенсусу Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу (2011). Концентрацію ЕТ-1 в крові визначали методом твердофазного ензимозв'язаного аналізу (ELISA) за допомогою комерційних наборів фірми DRG (США); вміст TXB_2 і 6-keto $PG_{1\alpha}$ — наборів ^{125}I -tromboxane B_2 RIA Kit та ^{125}I -6-ketoprostaglandin $F_{1\alpha}$ RIA Kit (The Institute of Isotopes Co., Ltd., Izotop, Угорщина) і Enzo® Life Sciences (США). Розраховували співвідношення $TXB_2/6-ketoPG_{1\alpha}$.

З метою оцінки ВРС використовували такі параметри: часові (стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (SDNN), корінь квадратний середнього від квадратів різниці послідовних NN-інтервалів (RMSSD), пропорцію кількості інтервалів між суміжними NN, які перевищують 50 мс, до загальної кількості NN-інтервалів (NN50, розділене на загальну кількість NN, рNN50, %) і спектральні

характеристики (дуже низькочастотний компонент кардіоритму (VLF), низькочастотний компонент кардіоритму (LF), високочастотний компонент кардіоритму (HF), LF/HF).

Аналіз особливостей ВРС та інтерпретація результатів проводились на електрокардіологічному обладнанні компанії «Нейрософт» з використанням програми «Полі-Спектр-Ритм» за 5-хвилинними відрізками, однак не менше 300 RR-інтервалів. Записані ЕКГ-сигнали опрацьовувались з метою виключення артефактів і RR-інтервалів, зумовлених ектопічними імпульсами. Інтерпретація результатів часового і спектрального аналізу ґрунтувалась на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства з кардіостимуляції та електрофізіології (ESC/NASPE) [15].

Пацієнтів із ЦД-2 та функціональною стадією КАН стратифікували на чотири групи: 1-ша — 21 хворий, які протягом трьох місяців отримували стандартну цукрознижувальну терапію, крім цього їм призначали 1 капс/добу препарату ω -3 ПНЖК, яка містить ~90 % етилових ефірів ПНЖК (1000 мг), зокрема етилових ефірів ейкозапентаєнової кислоти — 460 мг, докозагексаєнової кислоти — 380 мг і 4 мг α -токоферолу ацетату; 2-га — 22 хворі, які протягом трьох місяців отримували стандартну цукрознижувальну терапію і симвастатин 20 мг/добу; 3-тя — 17 хворих, які протягом трьох місяців отримували традиційну цукрознижувальну терапію, 1 г/добу препарату ω -3-ПНЖК і симвастатин 10 мг/добу; 4-та — контрольна — 15 хворих, які протягом трьох місяців отримували стандартну цукрознижувальну терапію.

Критерії включення: вік — 50–59 років; ЦД-2 в стадії компенсації і/або субкомпенсації; хворі на ЦД-2 з функціональною стадією КАН; клінічними стадіями діабетичної периферичної нейропатії; індексом маси тіла (ІМТ) у межах 20–30 kg/m^2 ; згода на використання дієтичного режиму харчування з обмеженням вживання продуктів, що вміщують насичені жирні кислоти протягом дослідження; згода на підтримання відповідної фізичної активності. Критерії виключення: декомпенсація ЦД-2, кетоацидоз; хворі з периферичними судинними захворюваннями, ішемічною формою діабетичної стопи; пацієнти, які вживали антидепресанти, протисудомні препарати, опіати, капсаїцин, нейролептичні препарати, цитостатики, препарати ω -3 ПНЖК, статини протягом шести місяців до початку включення в дослідження; гострий панкреатит в анамнезі; порушення активності ліпопротеїноліпази та/або ДЛП III типу; тяжка СН, декомпенсація хронічної СН; ІМ; порушення мозкового кровоотоку в попередні шість місяців, вади серця, постійна форма фібриляції передсердь; хронічна ниркова, печінкова і дихальна недостатність; гіпотиреоз; загострення супутніх хронічних захворювань; наркотична, алкогольна або нікотинна залежність, гнійні ускладнення, системні васкуліти; хворі з тяжкими соматичними захворюваннями (новоутвореннями,

органічними стадіями захворювань печінки та нирок); жінки у період вагітності та лактації; хворі на ЦД-1; підвищена чутливість до компонентів препаратів.

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента і непараметричний критерій Wilcoxon, при порівняльному аналізі відносних величин між різними групами обстежених пацієнтів — t-критерій Фішера згідно з дисперсійним аналізом ANOVA (MicroCalOrigin v. 8,0) [16]. Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень із статистичною похибкою ($M \pm m$), а відсоток змін після проведеного курсу лікування з використанням ω -3 ПНЖК і симвастатину та їх комбінування (щодо вихідних значень) вираховували у вигляді дельти ($\Delta \%$, $M \pm m$). Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

Результати

У результаті проведених досліджень встановлено, що показники концентрації HbA_{1c} , а також препрандіальної глікемії в крові обстежених хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН до, а також після проведеного курсу лікування вірогідно не відрізнялися в контрольній групі — $7,17 \pm 0,18 \%$ (до лікування) і $7,21 \pm 0,19 \%$ (після лікування); $\Delta = +0,6 \pm 1,07 \%$ ($p > 0,05$) і, відповідно, $6,9 \pm 0,19$ ммоль/л (до лі-

кування) та $6,7 \pm 0,24$ ммоль/л (після лікування); $\Delta = -3,1 \pm 1,92 \%$ ($p > 0,05$).

У табл. 1 наведено динаміку показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

У результаті проведених досліджень встановлено, що препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному зниженню рівня ТГ ($p < 0,001$), КА ($p < 0,05$) та збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) і в той же час не впливав на показники концентрації ЗХС ($p > 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($p > 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалось вірогідним зменшенням концентрації ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,05$), показників КА ($p < 0,01$) і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) (порівняно з контрольною групою); вірогідним зменшенням рівня ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$) (порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК). Комбінування препарату ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН супроводжувалось найбільш вираженими, позитивними, вірогідними змінами показників ліпідного обміну (табл. 1). У контрольній групі пацієнтів із ЦД-2 та функціональною стадією КАН не виявлено позитивної динаміки вмісту досліджених показників ліпідного обміну, зокрема ЗХС ($p > 0,05$), ХС ЛПНЩ ($p > 0,05$), ХС ЛПВЩ, ТГ і КА ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином та препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta \%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		$\Delta \%$
		До лікування	Через 3 міс.	
ЗХС, ммоль/л	ω -3 ПНЖК (n = 21)	$6,07 \pm 0,18$	$5,59 \pm 0,20$	$-8,2 \pm 1,1$
	Статини (n = 22)	$6,18 \pm 0,29$	$4,81 \pm 0,23$	$-21,80 \pm 1,55^{***}$
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	$6,41 \pm 0,13$	$4,56 \pm 0,15$	$-28,70 \pm 1,99^{***}$
	Контрольна (n = 15)	$6,59 \pm 0,18$	$6,13 \pm 0,15$	$-6,7 \pm 1,1$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ω -3 ПНЖК (n = 21)	$6,07 \pm 0,18$	$5,59 \pm 0,20$	$-8,2 \pm 1,1$
	Статини (n = 22)	$6,18 \pm 0,29$	$4,81 \pm 0,23$	$-21,80 \pm 1,55^{***}$
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	$6,41 \pm 0,13$	$4,56 \pm 0,15$	$-28,70 \pm 1,99^{***}$
	Контрольна (n = 15)	$6,59 \pm 0,18$	$6,13 \pm 0,15$	$-6,7 \pm 1,1$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ω -3 ПНЖК (n = 21)	$0,78 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04$	$+7,10 \pm 0,54^*$
	Статини (n = 22)	$0,77 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,06$	$+12,10 \pm 2,32^*$
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	$0,76 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$+16,50 \pm 1,16^*$
	Контрольна (n = 15)	$0,84 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,03$	$+4,1 \pm 1,0$
ТГ, ммоль/л	ω -3 ПНЖК (n = 21)	$2,55 \pm 0,14$	$1,61 \pm 0,08$	$-35,4 \pm 2,6^{***}$
	Статини (n = 22)	$7,4 \pm 0,6$	$4,73 \pm 0,48$	$-37,2 \pm 2,51^{**}$
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	$7,56 \pm 0,54$	$4,25 \pm 0,32$	$-43,50 \pm 2,39^{***}$
	Контрольна (n = 15)	$2,52 \pm 0,12$	$2,31 \pm 0,11$	$-8,3 \pm 1,2$
КА	ω -3 ПНЖК (n = 21)	$7,07 \pm 0,46$	$5,66 \pm 0,41$	$-20,90 \pm 1,89^*$
	Статини (n = 22)	$7,4 \pm 0,6$	$4,73 \pm 0,48$	$-37,20 \pm 2,51^{**}$
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	$7,56 \pm 0,54$	$4,25 \pm 0,32$	$-43,50 \pm 2,39^{***}$
	Контрольна (n = 15)	$7,05 \pm 0,43$	$6,20 \pm 0,37$	$-11,80 \pm 1,38$

Примітки (тут і в табл. 1–4): різниця між групами після і до лікування вірогідна: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,001$.**

У табл. 2 подано динаміку показників ендотеліну-1, 6-ketoPGF_{1α}, TXB₂ і співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1α} в крові хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω-3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω-3 ПНЖК із симвастатином.

Згідно з отриманими результатами, препарат ω-3 ПНЖК сприяв вірогідному зменшенню TXB₂ (p < 0,05), показників співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1α} (p < 0,01), ET-1 (p < 0,05) з одночасним збільшенням вмісту 6-ketoPGF_{1α} (p < 0,05). Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН симвастатину сприяло більш вираженим позитивним змінам досліджених параметрів. Зокрема, більш виражено

зменшився вміст TXB₂ (p < 0,001) і показники співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1α} (p < 0,001). Комбінування ω-3 ПНЖК із симвастатином супроводжувалось найбільш вірогідними змінами вмісту ET-1 (p < 0,01), 6-ketoPGF_{1α} (p < 0,001), TXB₂ (p < 0,001) і співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1α} (p < 0,001).

Отримані нами результати свідчать, що комбінування ω-3 ПНЖК із симвастатином сприяє позитивним змінам ендотеліальної дисфункції та функціонального стану системи «простациклін I₂ — тромбоксан A₂» у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН.

У табл. 3 і 4 подано динаміку часових і спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом

Таблиця 2. Динаміка показників ендотеліну-1, 6-ketoPGF_{1α}, TXB₂ і співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1α} в крові хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω-3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω-3 ПНЖК із симвастатином, Δ % (M ± m)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		До лікування	Через 3 міс.	
ET-1, нг/мл	ω-3 ПНЖК (n = 19)	0,81 ± 0,04	0,69 ± 0,03	-13,62 ± 2,07*
	Статини (n = 14)	0,86 ± 0,06	0,70 ± 0,05	-17,38 ± 3,04*
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	0,89 ± 0,06	0,67 ± 0,04	-22,67 ± 4,23**
	Контрольна (n = 15)	0,85 ± 0,04	0,88 ± 0,06	+2,86 ± 3,96
6-ketoPGF _{1α} , нг/мл	ω-3 ПНЖК (n = 21)	91,50 ± 3,82	102,10 ± 3,51	+12,73 ± 2,59*
	Статини (n = 14)	98,30 ± 5,87	116,6 ± 6,67	+19,76 ± 4,06*
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	89,10 ± 3,81	109,40 ± 3,85	+23,70 ± 2,46***
	Контрольна (n = 15)	85,10 ± 4,32	84,00 ± 3,86	-0,79 ± 1,78
TXB ₂ , нг/мл	ω-3 ПНЖК (n = 21)	185,20 ± 6,11	168,70 ± 5,12	-8,20 ± 2,08*
	Статини (n = 14)	196,70 ± 9,02	136,30 ± 9,14	-30,24 ± 3,99***
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	187,20 ± 7,72	121,30 ± 6,21	-34,80 ± 2,59***
	Контрольна (n = 15)	194,80 ± 9,29	197,50 ± 10,09	+1,68 ± 2,37
TXB ₂ /6-ketoPGF _{1α}	ω-3 ПНЖК (n = 21)	2,07 ± 0,08	1,69 ± 0,08	-18,12 ± 1,84**
	Статини (n = 14)	2,05 ± 0,10	1,20 ± 0,08	-40,71 ± 4,36***
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	2,11 ± 0,05	1,11 ± 0,04	-46,0 ± 2,61***
	Контрольна (n = 15)	2,35 ± 0,14	2,41 ± 0,16	+2,48 ± 1,71

Таблиця 3. Динаміка часових параметрів ВРС у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω-3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω-3 ПНЖК із симвастатином, Δ % (M ± m)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		До лікування	Через 3 міс.	
SDNN, мс	ω-3 ПНЖК (n = 21)	41,50 ± 2,05	47,20 ± 1,84	+15,60 ± 3,54*
	Статини (n = 22)	39,60 ± 1,91	46,4 ± 1,6	+19,90 ± 3,48**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	40,70 ± 2,03	51,50 ± 1,87	+28,60 ± 3,01***
	Контрольна (n = 15)	44,30 ± 3,39	42,40 ± 2,74	-2,6 ± 2,6
RMSSD, мс	ω-3 ПНЖК (n = 21)	17,90 ± 0,82	20,80 ± 0,81	+17,80 ± 2,57*
	Статини (n = 22)	18,40 ± 0,81	21,96 ± 1,05	+19,80 ± 2,35**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	19,10 ± 0,95	22,90 ± 0,98	+21,30 ± 2,19**
	Контрольна (n = 15)	17,10 ± 0,99	16,53 ± 0,61	-1,00 ± 3,33
pNN50, %	ω-3 ПНЖК (n = 21)	4,01 ± 0,33	5,12 ± 0,34	+33,50 ± 5,84*
	Статини (n = 22)	4,07 ± 0,39	5,27 ± 0,41	+35,1 ± 4,2*
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	4,12 ± 0,46	5,99 ± 0,41	+56,90 ± 7,65***
	Контрольна (n = 15)	4,07 ± 0,44	3,67 ± 0,21	-0,60 ± 6,92

Таблиця 4. Динаміка спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН після лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином та препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, Δ % ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		До лікування	Через 3 міс.	
VLF, mc^2	ω -3 ПНЖК (n = 21)	860,10 \pm 35,38	968,90 \pm 40,56	+12,99 \pm 2,46
	Статини (n = 22)	822,60 \pm 38,59	986,60 \pm 49,38	+20,10 \pm 2,36*
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	801,70 \pm 48,73	992,70 \pm 48,11	+25,40 \pm 2,45**
	Контрольна (n = 15)	826,80 \pm 45,35	816,00 \pm 37,51	-0,30 \pm 2,45
LF, mc^2	ω -3 ПНЖК (n = 21)	310,10 \pm 15,05	419,00 \pm 13,51	+40,60 \pm 7,39***
	Статини (n = 22)	343,20 \pm 17,37	433,90 \pm 19,12	+30,3 \pm 4,6**
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	325,70 \pm 19,32	474,1 \pm 20,4	+49,80 \pm 6,13***
	Контрольна (n = 15)	331,7 \pm 20,4	325,3 \pm 20,7	-2,60 \pm 2,55
HF, mc^2	ω -3 ПНЖК (n = 21)	201,40 \pm 9,84	244,60 \pm 7,64	+25,50 \pm 5,88**
	Статини (n = 22)	225,90 \pm 13,94	283,30 \pm 14,64	+29,0 \pm 4,4**
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	210,10 \pm 13,09	281,90 \pm 13,61	+37,40 \pm 5,01***
	Контрольна (n = 15)	203,80 \pm 12,39	190,40 \pm 11,89	-6,17 \pm 2,94
LF/HF	ω -3 ПНЖК (n = 21)	1,55 \pm 0,04	1,72 \pm 0,04	+12,10 \pm 2,93**
	Статини (n = 22)	1,55 \pm 0,05	1,56 \pm 0,06	+2,1 \pm 2,96
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	1,56 \pm 0,04	1,69 \pm 0,03	+9,40 \pm 2,88*
	Контрольна (n = 15)	1,63 \pm 0,03	1,71 \pm 0,04	+5,80 \pm 2,34

ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

Відповідно до отриманих результатів, препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню SDNN ($p < 0,05$), RMSSD ($p < 0,05$) і pNN50 ($p < 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалось більш вираженим позитивним впливом на показники SDNN ($p < 0,01$), RMSSD ($p < 0,01$), а також pNN50 ($p < 0,05$). Комбінування препарату ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН супроводжувалось більш вираженим вірогідним збільшенням показників SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,01$) і pNN50 ($p < 0,01$). У контрольній групі пацієнтів із ЦД-2 і функціональною стадією КАН не виявлено позитивної динаміки часових параметрів ВРС (табл. 3).

Використання препарату ω -3 ПНЖК у лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН сприяло вірогідному збільшенню показників LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,01$), співвідношення LF/HF ($p < 0,01$), однак не впливало на параметри VLF ($p > 0,05$). Включення в лікувальні заходи симвастатину супроводжувалось вірогідним зростанням VLF ($p < 0,05$), LF ($p < 0,01$), HF ($p < 0,01$) і в той же час не впливало на показники LF/HF ($p > 0,05$). Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН сприяло найбільш вираженим, позитивним, вірогідним змінам часових і спектральних параметрів ВРС (табл. 4).

Обговорення

Використання статинів вважається первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах численних клінічних випробувань, зокрема позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ. Залежно від дози

статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20,0–55,0 %, ТГ — на 7,0–40,0 % і незначному підвищенню рівня ХС ЛПВЩ на 5,0–15,0 % [9, 17].

Дія ω -3 ПНЖК, ймовірно, обумовлена їх впливом на ІР та гомеостаз глюкози (зменшують ІР у м'язах, жировій тканині, печінці; вірогідно пригнічують секрецію інсуліну; вірогідно відтермінують виникнення ЦД-2), на стан ліпідного обміну (зменшують концентрацію ТГ, ХС ЛПНЩ у крові, збільшують концентрацію ХС ЛПВЩ, покращують ліпідний профіль у хворих на ЦД-2 із ДЛП); помірно знижують артеріальний тиск, поліпшують функцію ендотелю, зменшують запалення та покращують антиоксидантний захист [11, 17].

Молекулярні механізми впливу ω -3 ПНЖК на метаболічні та функціональні порушення при ССЗ, а також діабетичній КАН остаточно не з'ясовані, однак, імовірно, включають зниження концентрації пре- і постпрандіальних ТГ, модуляцію агрегації тромбоцитів, зниження синтезу прозапальних агентів, антиаритмічні й інші ефекти. Низький рівень смертності на фоні вживання ω -3 ПНЖК, імовірно, забезпечується їх антиаритмічними механізмами і підвищенням стабільності атеросклеротичної бляшки. Отже, ω -3 ПНЖК (крім антиатеросклеротичного ефекту) сприяють зменшенню ризику виникнення шлуночкової аритмії, що може бути опосередковано сповільненням частоти серцевих скорочень [18, 19].

Повідомляється, що ЕТ-1 послаблює антиліполітичний ефект інсуліну шляхом зменшення експресії рецептора інсуліну, субстрату інсулінового рецептора-1 та фосфодіестерази-3В через ЕТ_В-рецепторний шлях. Ці спостереження дозволяють припустити, що ЕТ-1 може бути містком між ожирінням, резистентністю до інсуліну та ССЗ. Вазоконстрикторний

тонус ET-1 посилюється у пацієнтів із ЦД-2 за допомогою опосередкованого ET_A-рецептором ефекту. ET-1 також, як видається, сприяє ендотеліальній дисфункції в осіб із IP та пацієнтів із ЦД-2. Введення ET-1 викликало значне зниження ендотелій-залежної вазодилатації в осіб з резистентністю до інсуліну. Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження показали, що подвійний ET_A/ET_B антагоніст рецептора бозентан покращує периферичну ендотеліальну функцію у хворих на ЦД-2 і мікроангіопатії [20, 21].

Відомо, що у пацієнтів із ЦД спостерігається збільшення оксидантного стресу (ОС) і процесів запалення. ЦД асоціюється з перевиробництвом активних форм кисню, активних форм азоту, потужних радикалів, таких як пероксид водню та супероксидний аніон, що може безпосередньо призвести до активації тромбоцитів. У хворих на ЦД, особливо у зв'язку з гострими гіперглікемічними епізодами, спостерігається більш високий рівень 8-ізо-простагландину F_{2α} (8-ізо-простан), маркера ОС і продукту неферментативної пероксидації АА. ОС безпосередньо впливає на реакційну здатність кров'яних пластинок, оскільки супероксид-аніони покращують внутрішньотромбоцитарне виведення Са²⁺ після активації тромбоцитів, що сприяє посиленню їх агрегації [22, 23].

Отже, результати наших досліджень дозволяють стверджувати, що перспективним у лікуванні ДЛП при функціональній стадії КАН у хворих на ЦД-2 є комбінування препаратів ω-3 ПНЖК і статинів.

Висновки

1. Включення в лікувальні заходи хворим на ЦД-2 з функціональною стадією КАН препарату ω-3 ПНЖК виявляло зменшення вмісту ТГ, сприяло вірогідному зниженню показників КА та збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ і в той же час не впливало на концентрацію ЗХС і ХС ЛПНЩ.

2. Використання симвастатину супроводжувалось більш вірогідним зменшенням концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, показників КА, ТХВ₂, співвідношення ТХВ₂/6-ketoPGF_{1α} і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, ET-1, 6-ketoPGF_{1α} (порівняно з препаратом ω-3 ПНЖК).

3. Препарат ω-3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню SDNN, RMSSD і рNN50, однак використання симвастатину супроводжувалось більш вираженим позитивним впливом на часові параметри ВРС.

4. Включення в лікувальні заходи симвастатину сприяло більш вираженому порівняно з препаратом ω-3 ПНЖК зростанню спектральних параметрів ВРС.

5. Комбінація ω-3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД-2 з функціональною стадією КАН супроводжувалась найбільш вираженими, позитивними, вірогідними змінами показників ліпідного обміну, параметрів ендотеліальної функції, вмісту ТХВ₂, співвідношення ТХВ₂/6-ketoPGF_{1α}, часових і спектральних параметрів ВРС.

6. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії ω-3 ПНЖК і симвастатином не пов'язана зі станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність її використання в лікуванні функціональної стадії КАН у хворих на ЦД-2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;117(22):279-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5.
2. McGuire DK, Marx N, authors. Cardiovascular autonomic neuropathy. In: *Diabetes in cardiovascular disease: A companion to braunworld's heart disease.* Amsterdam: Elsevier Saunders; 2015. 361-368pp.
3. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2017: Summary of Revisions.* *Diabetes Care* 2017 Jan; 40(Suppl 1): S4-S5. doi:10.2337/dc17-S003.
4. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes.* 2015 Mar 15; 6(2):245-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.245.
5. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Haltsky Lviv National Medical University; 2016. 268 p. (in Ukrainian).
6. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov 5; 719(1-3):180-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.017.
7. Nikishin AG, Nurbaev TA, Khasanov MS, et al. Possibility of the heart rate variability correction with a high dose of omega-3-polyunsaturated fatty acids in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Int J Biomed.* 2014; 4(3):138-42.
8. Goit RK, Paudel BH, Khadka R, Roy RK, Shrewastwa MK. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2014 Nov; 5(6):722-7. doi: 10.1111/jdi.12238.
9. Ascaso JF. Advances in cholesterol-lowering interventions. *Endocrinol Nutr.* 2010 May; 57(5):210-9. doi: 10.1016/j.endonu.2010.03.008. (in Spanish).
10. Serhiyenko VA. Dyslipoproteinemia in diabetes mellitus type 2: basic treatment directions (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine.* 2012; 18(2):205-16. (in Ukrainian).
11. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol.* 2016 Jan; 67(1):22-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.08.002.

12. Pertseva NO, Martsynik EN, Chursinova TV. Features of insulin resistance in patients with long history of type 1 diabetes mellitus, methods of Its correction. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017;13(1):13-7. doi 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96750. (in Russian).
13. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management on behalf of The Toronto Consensus panel on diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
14. De Pace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective". *Heart Int*. 2014 Jul-Dec; 9(2): 37-44. doi: 10.5301/heartint.5000218.
15. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):912-48. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00354-X.
16. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Morion; 2001. 320 p. (in Russian).
17. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Efimov AS. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine*. 2011;17(4):353-67. (in Ukrainian).
18. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Mankovsky BN. Higher omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J NAMS Ukraine*. 2013;19(1):57-64. (in Ukrainian).
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editors. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers; 2017. 79-154pp.
20. Pernow J, Shemyakin A, Bohm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci*. 2012 Oct 15;91(13-14):507-16. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029.
21. Sánchez A, Martínez P, Muñoz P, et al. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ETA and ETB receptors. *Br J Pharmacol*. 2014 Dec; 171(24): 5682-95. doi: 10.1111/bph.12870.
22. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:742719. doi: 10.1155/2011/742719.
23. Suslova TE, Siziozhenskii AV, Ogurkova ON, et al. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation. *Front Physiol*. 2015 Jan 5;5:501. doi: 10.3389/fphys.2014.00501.

Отримано 08.08.2017 ■

Сергиенко В.А., Ажми С., Сергиенко А.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

Сравнительная характеристика влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, статинов и их комбинирования на показатели липидного спектра крови, сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией

Резюме. Актуальность. Особый интерес в лечении дислиппротеинемий (ДЛП) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН) вызывает анализ эффективности комбинирования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) и статинов, однако информация об особенностях их использования не однозначна, носит фрагментарный характер, является предметом дискуссии, а поэтому требует дальнейшего уточнения. **Цель.** Проведение сравнительной характеристики влияния ω -3 ПНЖК, статинов и их комбинирования на показатели липидного спектра крови, сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза и вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных СД-2 и КАН. **Материалы и методы.** Обследованы 75 больных СД-2 с функциональной стадией КАН. В крови определяли концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, содержание

эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана В₂ (ТХВ₂), 6-кетопроستاгландина F_{1 α} (6-ketoPGF_{1 α}), рассчитывали коэффициент атерогенности (КА), соотношение ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} . С целью оценки результатов кратковременной ВРС использовали временные и спектральные характеристики. Пациенты с СД-2 и функциональной стадией КАН были стратифицированы на четыре группы и в течение 3 месяцев, кроме сахароснижающей терапии, получали: 1-я группа (n = 21) — препарат ω -3 ПНЖК 1 капс/сут; 2-я группа (n = 22) — симвастатин 20 мг/сут; 3-я группа (n = 17) — препарат ω -3-ПНЖК 1 г/сут и симвастатин 10 мг/сут; контрольная группа (n = 15) — стандартную сахароснижающую терапию в течение 3 месяцев. **Результаты.** Включение в лечебные мероприятия препарата ω -3 ПНЖК проявлялось более значимым по сравнению с симвастатином уменьшением уровня ТГ, снижением КА, увеличением содержания ХС ЛПВП и не влияло на концентрацию ОХС и ХС ЛПНП. Использование симвастатина сопровождалось более выраженным уменьшением

уровня ОХС, ХС ЛПНП, КА, TXB_2 , $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ и увеличением содержания ХС ЛПВП, ET-1, $6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$; временных и спектральных параметров ВРС. Комбинация ω -3 ПНЖК и симvastатина сопровождалась наиболее выраженными, положительными, достоверными изменениями липидного обмена, эндотелиальной функции, TXB_2 , $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$; временных и спектральных параметров ВРС. **Выводы.** Полученные результаты позволяют считать, что эффективность комбинированной терапии ω -3 ПНЖК и симvastатином не связана с состоянием

компенсации заболевания, а является результатом непосредственного влияния этих фармакологических агентов на исследуемые показатели, что обосновывает целесообразность ее использования в лечении ДЛП у больных СД-2 с функциональной стадией КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистая нейропатия; липиды; эндотелин-1; система «простациклин I_2 — тромбоксан A_2 »; вариабельность ритма сердца; ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты; статины; комбинированная терапия

V.A. Serhiyenko, S. Azhmi, A.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Comparison of efficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins and their combination on lipids parameters, vascular-thrombocyte homeostasis and heart rate variability parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

Abstract. Background. The analysis of combined omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) and statins prescription to patients with cardiac autonomic neuropathy (CAN) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is of great interest. However existing data about features of their prescription are fragmentary, under discussion and thus require further investigation. Purpose of the study was to compare the influence of ω -3 PUFAs, statins and their combination on lipids parameters, vascular-thrombocyte homeostasis and heart rate variability (HRV) parameters in patients with T2DM and CAN. **Materials and methods.** The study involved 75 patients with T2DM and functional stage of CAN. The concentration of glucose, HbA_{1c} , total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), endothelin-1 (ET-1), thromboxane B_2 (TXB_2), 6-ketoprostoglandine $\text{F}_{1\alpha}$ ($6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$) in the blood were determined; atherogenic coefficient (AC) and $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ were calculated. Short time HRV was analyzed using time and spectral parameters. Patients with T2DM and functional stage of CAN were divided into four groups: patients in the 1st group (n = 21) received one capsule/day of ω -3 PUFAs in addition to standard treatment; patients in the 2nd group (n = 22) received simvastatin 20 mg/daily; patients of the 3rd group (n = 17) received one capsule of ω -3 PUFAs

and simvastatin 10 mg/daily; patients of the 4th group (n = 22) took standard glucose lowering therapy (control group). The study lasted 3 months. **Results.** Administration of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and CAN promoted to the statistically significant decrease in TG, AC and increase of HDL-C, but no significant changes of TC and LDL-C was found. Prescription of simvastatin was accompanied by statistically significant decrease in TC, LDL-C, AC, TXB_2 , $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ and increase in HDL-C, ET-1, $6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ levels; time-domain and spectral parameters of HRV. Combined administration of ω -3 PUFAs and simvastatin promoted to the most statistically significant positive changes of lipid profile, endothelial function, TXB_2 , $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ levels, time-domain and spectral parameters of HRV. **Conclusions.** Obtained results demonstrated that effects of combined simvastatin and omega-3 PUFAs prescription are not connected with diabetes mellitus compensation state and are the results of a direct influence of this pharmacological agents on investigated parameters, that justify the appropriateness of their prescription to patients with T2DM and functional stage of CAN.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular autonomic neuropathy; lipids; endothelin-1; prostacyclin I_2 thromboxane A_2 system; heart rate variability; ω -3 polyunsaturated fatty acids; statins; combined therapy