

Роль и место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в рационе питания пациентов с метаболическим синдромом

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, И.В. Чулаевская

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев



Профессор
Митченко Елена Ивановна,
научный руководитель
отдела дислипидемий

Введение

В настоящее время доля сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре причин смертности большинства стран Европы и Северной Америки составляет около 50%. Вместе с тем исследование последних лет продемонстрировало, что около половины пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют нормальные уровни липидов, у 1/2 из них определяются повышенный уровень триглицеридов (ТГ), снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и практически нормальные концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Учитывая важность факторов рациона питания в развитии дислипидемии, успешное проведение мероприятий по проведению первичной и вторичной профилактики невозможно представить без соблюдения основных принципов антиатерогенной диеты, при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона.

Для пациентов с высоким риском развития ССЗ рекомендуемая доля энергии, полученной в результате расщепления полисахаридов, должна составлять >45%, сахаров — 10%, белков — 12–14%, общих жиров — 30%, из них 1/2 — за счет насыщенных, 1/2 — полиненасыщенных (ПНЖК) и 1/2 — мононенасыщенных. Одним из основных источников полиненасыщенных жиров в рационе питания является рыбий жир, который представлен омега-3-ПНЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). ПНЖК в пищевой рацион человека могут попадать двумя путями — при употреблении в пищу богатых жиром пород рыб (сельди, макрели, скумбрии, лосося, тунца, сардин), либо с приемом пищевых добавок, содержащих эти незаменимые кислоты (Ascherio A. et al., 1996; Harris W.S., 1997; Connor W.E., 2000; Lavie C.J. et al., 2009).

Данные о терапевтической эффективности применения омега-3-ПНЖК относят-

ся к середине прошлого века. В 1944 г. исследователь Н.М. Sinclair отметил низкую распространенность ИБС среди гренландских эскимосов, у которых в рационе преобладали мясо китов, тюленей и рыба. Более 30 лет назад выявлено, что, несмотря на низкое содержание фруктов, овощей, сложных углеводов и высокое содержание насыщенных жиров и ХС в пище, у эскимосов Гренландии уровень ХС в крови был ниже, чем у сопоставимых по возрасту жителей Дании, что сочеталось с более низким риском развития инфаркта миокарда. В связи с этим было сделано предположение о роли ПНЖК (ЭПК и ДГК) в качестве эффективного средства первичной и вторичной профилактики ССЗ (Balk E.M. et al., 2006).

По данным крупного эпидемиологического исследования по изучению здоровья медицинских сестер в США (Nurses' Health Study) включение в рацион питания жирных пород рыбы, содержащей большое количество омега-3-ПНЖК, не менее 5 раз в неделю, способствует снижению риска развития инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ИБС.

В работе японских ученых было рандомизировано 18 645 пациентов, из них 14 981 составили группу первичной профилактики с гиперхолестеринемией (Saito Y. et al., 2008). В контрольной группе участники получали статин, а в группе вмешательства — статин в сочетании с высокоочищенной ЭПК по 1800 мг/сут. Через 5 лет наблюдения в исследуемой группе отмечено снижение совокупности основных коронарных событий на 15%.

В исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) с использованием омега-3-ПНЖК продемонстрировано снижение смертности от всех причин у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе на 29% за 2 года наблюдения, при увеличении потребления жирных пород рыб (от 200 до 400 мг/нед, что обес-

печивало дополнительные 500–800 мг/сут омега-3-ПНЖК) (Burr M.L. et al., 1989).

В другом крупном рандомизированном исследовании с применением омега-3-ПНЖК во вторичной профилактике ИБС (GISSI-Prevenzione trial) было обследовано 11 323 больных после острого инфаркта миокарда (Marchioli R., Valagussa F., 2000). В группе вмешательства пациентам дополнительно назначали омега-3-ПНЖК в капсулах, содержащих 850 мг комбинации ЭПК/ДГК, в группе сравнения больные получали стандартную терапию. Через 1 год наблюдения в исследуемой группе отмечено снижение на 15% комбинированной первичной конечной точки (смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 21% и снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 30%. Дополнительный анализ свидетельствовал, что снижение этого показателя в группе вмешательства произошло в основном за счет уменьшения на 45% случаев внезапной коронарной смертности уже через 4 мес после начала терапии (Marchioli R. et al., 2002).

Результаты исследования GISSI-Prevenzione во многом послужили основанием для выработки рекомендаций Американской ассоциации сердца (табл. 1), которые в разделе диеты предлагают использовать прием ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе около 1000 мг/сут пациентам с установленной ИБС (Kris-Etherton P.M. et al., 2002). Для пациентов без ИБС рекомендуется употребление в пищевом рационе 2 блюд жирной рыбы в неделю, что соответствует приему ЭПК + ДГК 500 мг/сут. Как показано в нескольких проспективных когортных исследованиях, такая доза сочетается с минимальным риском коронарной смертности (NEJM, 1985; Sheard N.F., 1998).

Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными

Таблица 1

Резюме рекомендаций по употреблению омега-3-ПНЖК

Группа населения	Рекомендации
Пациенты без задокументированного ССЗ	Потребляйте разнообразную (лучше жирную) рыбу минимум 2 раза в неделю. Включайте в диету растительные жиры и продукты, богатые α-линоленовой кислотой (льняное, рапсовое и соевое масла; льняное семя и грецкие орехи)
Пациенты с задокументированным ССЗ	Потребляйте ЭПК + ДГК ≈ 1 г/сут, лучше из жирной рыбы. Прием добавок ЭПК + ДГК можно начать после консультации с врачом
Пациенты, которым необходимо снижение ТГ	ЭПК + ДГК 2–4 г/сут в капсулах под наблюдением врача

препаратами одобрило прием ПНЖК в дозе 4 г/сут при лечении пациентов с очень высокой гипертриглицеридемией (>500 мг/дл) (US Food and Drug Administration, 2002). В настоящее время убедительно доказана способность ПНЖК снижать концентрацию ТГ. Доза для снижения уровня ТГ составляет комбинацию ДГК + ЭПК 3–4 г/сут. Уровень ТГ на такой дозе снижается на 30–40%, а при тяжелой триглицеридемии (>500 мг/дл) — на 45%, при этом уровень ХС ЛПВП повышается на 9%. Что касается ЛПНП, то в общем случае этот показатель существенно не меняется на фоне приема ПНЖК. В соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу (2011 г.), омега-3-ПНЖК могут использоваться при лечении гипертриглицеридемии (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств В) (Reiner Z. et al., 2011). Предпочтительной к этому стали результаты многочисленных исследований по использованию ПНЖК как адьювантного средства к стандартной гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, добавление ЭПК к правастатину или симвастатину по сравнению с монотерапией статинами уменьшало количество коронарных событий на фоне отсутствия изменений уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и незначительно снижала концентрацию ТГ (Davidson M.H. et al., 2007). Анализ данных подгруппы пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, а именно с метаболическим синдромом (МС) и характерными для него повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП, продемонстрировал уменьшение количества случаев развития ИБС. Как известно, основная идея создания концепции МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значимо повлиять на основные показатели здоровья. Выделение пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно достичь устранения либо, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно предшествует возникновению таких патологий, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, что неразрывно связано с возрастанием смертности в популяции. Согласно современным представлениям инициирующим моментом всего метаболического каскада является абдоминальное ожирение, которое располагает к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину. Таким образом, убедительные данные, полученные в результате многочисленных исследований, указывают на потенциальные положительные эффекты омега-3-ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ на фоне стандартной терапии, в том числе после инфаркта миокарда, по предупреждению внезап-

ной коронарной смерти, при сердечной недостаточности и т.д.

Цель нашего исследования — определение влияния дополнительного включения в рацион питания «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» на показатели липидного профиля плазмы крови и артериального давления (АД) у пациентов с МС.

Объект и методы исследования

В исследование было включено 58 женщин (средний возраст — 53,2±2,7 года) с МС и ожирением, которые составили две клинические группы: 1-я — 30 пациенток с МС и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) = 31,7±0,2 кг/м²), которым к стандартной терапии был дополнительно назначен «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды; 2-я группа — 28 пациенток с МС и ожирением (ИМТ = 32,3±0,3 кг/м²), применявших только стандартную терапию. В качестве стандартной терапии все больные на всем протяжении исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл в дозе 20 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту. Дозы препаратов не менялись за 1 мес до включения в исследование и на всем его протяжении. В соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов 2007 г. по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий всем пациенткам была назначена диетотерапия в первые 3 мес выявления дислипидемий (Мітченко О.І., Лутай М.І., 2007), а именно, снижение употребления жиров животного происхождения, калорийности пищи, также даны рекомендации по модификации образа жизни (ежедневные физические нагрузки средней интенсивности, длительностью 30 мин).

Верификация МС проводилась в соответствии с Консенсусом экспертов 6 организаций: Международной федерации диабета (Рабочая группа по эпидемиологии и профилактике), Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международной ассоциации по изучению ожирения. Все пациентки имели проявления ожирения I степени. Определение степени ожирения проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1997) с расчетом ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}}$$

Избыточную массу тела определяли при ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение I степени — при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², ожирение II и III степени

определяли при значениях этого показателя 35,0–39,9 кг/м² и >40 кг/м² соответственно.

У всех пациенток, вошедших в исследование, отмечали гипертоническую болезнь II стадии, артериальную гипертензию II степени. Риск высокий. Анамнез ИБС отсутствовал у всех участниц исследования.

Критериями исключения из исследования явились: повышенная чувствительность к отдельным компонентам продукта; возраст до 18 лет; период беременности и кормления грудью.

Схема лечения включала «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» производства «Queisser Pharma GmbH & Co. KG» (Германия) по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды. Курс лечения для всех пациенток составил 12 нед. Контроль возможных побочных эффектов по данным клинико-лабораторного обследования осуществлялся на 6-й неделе и в конце исследования. После 12 нед приема «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» проводили повторное клиническое и лабораторное обследование в объеме, представленном ниже.

Методы исследования включали: расчет ИМТ, окружности талии, измерение офисного АД по Короткову после приема препаратов, определение основных биохимических показателей сыворотки крови натощак (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинин, глюкоза), а также ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности плазмы крови.

Статистический анализ результатов проводили с использованием SPSS 11.0.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 2, пациентки обеих групп практически не отличались по показателям ИМТ, который соответствовал ожирению I степени и проявлениям абдоминального ожирения по данным окружности талии. Достоверных отличий в начале исследования не выявлено и в показателях систолического и диастолического АД.

Через 12 нед наблюдения в 1-й группе отмечалась более существенная динамика снижения показателей офисного систолического и диастолического АД по сравнению со 2-й группой. Хотя достоверных отличий в исследуемых показателях между группами не выявлено, можно отметить, что добавление омега-3-ПНЖК к стандартной терапии у пациенток с МС оптимизировало антигипертензивный эффект.

В литературе описаны возможные механизмы развития гипотензивного эффекта омега-3-ПНЖК. В исследованиях показано, что релаксация малых артерий ацетилхолином, взятых от пациентов с гиперхолестери-

Таблица 2

Показатель	Клиническая характеристика пациенток (M±m)			
	1-я группа		2-я группа	
	Фон	12 нед	Фон	12 нед
ИМТ, кг/м ²	31,7±0,2	31,1±0,3	32,3±0,3	32,0±0,4
Окружность талии, см	92,5±0,4	90,5±0,5	93,1±0,7	92,8±0,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	146,4±1,3	137,4±1,4	143,3±2,2	140,3±1,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	97,1±1,2	91,1±1,3	100,1±1,7	97,1±1,1

немией, значительно улучшалась через 3 мес приема омега-3-ПНЖК (ЭПК + ДГК) в дозе 3 г/сут. Показано, что добавки ПНЖК улучшают эндотелиальную функцию и способствуют повышению выработки оксида азота. В своем метаанализе М.С. Morris и соавторы (1993) выявили значимое снижение АД на 3,4/2,0 мм рт. ст. в исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, которые употребляли омега-3-ПНЖК по 5,6 г/сут. Другие исследователи выявили снижение АД на 5,5/3,5 мм рт. ст. у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией при приеме омега-3-ПНЖК >3 г/сут (Appel L.J. et al., 1993). Однако следует отметить, что ввиду необходимости приема омега-3-ПНЖК в высокой дозе, необходимой для снижения АД, использование данного продукта в лечении артериальной гипертензии играет ограниченную роль.

Анализ липидного обмена продемонстрировал, что в начале исследования в обеих группах уровень ОХС и ХС ЛПНП превышал целевые значения данных показателей для пациенток высокого сердечно-сосудистого риска (ОХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л). Характерным для всех исследуемых было исходное отклонение от нормы липидных характеристик МС, а именно наличие гипертриглицеридемии (уровень ТГ >1,7 ммоль/л) и снижение уровня ХС ЛПВП (<1,3 ммоль/л для женщин) (табл. 3).



У исследуемых 1-й группы через 12 нед наблюдения отмечалась нормализация липидных характеристик МС, а именно достоверное ($p < 0,05$) снижение до целевого уровня ТГ ($1,7 \pm 0,1$ ммоль/л) и достижение нормативного уровня ХС ЛПВП ($1,30 \pm 0,14$ ммоль/л). Во 2-й группе выявлена тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП ($1,20 \pm 0,2$ ммоль/л) и снижению уровня ТГ, значение которого составило $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л. Для обеих групп характерным явилось незначительное снижение

уровня ОХС и ХС ЛПНП, но более выраженные изменения указанных показателей наблюдались в 1-й группе, где пациентки дополнительно получали «Доппельгерц» актив Омега-3 чистые сосуды». Наши результаты свидетельствуют, что добавление стандартной терапии продукта «Доппельгерц» актив Омега-3 чистые сосуды» у пациентов с МС ассоциируется с достоверным снижением уровня ТГ и тенденцией к повышению ХС ЛПВП. Данные эффекты ПНЖК большинство исследователей связывают с их способностью частично подавлять секрецию ЛПОНП печеночными клетками, усиливать катаболизм хиломикрон в плазме крови и снижать секрецию аполипопротеина В. Так же в литературе имеются данные о возможности ПНЖК активировать гамма-рецептор пролифератора-активатора пероксисом.

Выводы

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Выявлено, что добавление продукта «Доппельгерц» актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула в сутки к стандартной терапии на протяжении 12 нед позволяет оптимизировать антигипертензивную эффективность у пациентов с метаболическим синдромом по данным измерения офисного АД.

2. Выявлено, что добавление продукта «Доппельгерц» актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула в сутки к гиполипидемической диете на протяжении 12 нед ассоциируется с достижением целевого уровня ТГ и ЛПВП у женщин с МС, в то время как соблюдение только диетических рекомендаций у пациенток 2-й группы сопровождалось тенденцией к нормализации указанных характеристик.

3. Применение «Доппельгерц» актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула внутрь ежедневно 1 раз в сутки во время приема пищи продемонстрировало высокую безопасность и хорошую переносимость данного продукта наряду с отсутствием побочных реакций у исследуемых пациентов.

В заключение можно констатировать, что терапевтическое применение омега-3-ПНЖК по мере накопления данных становится все более привлекательным дополнительным средством первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Литература

Мітченко О.І., Лутай М.І. (2007) Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Четверта хвиля, с. 27–31.
 Appel L.J., Miller E.R. 3rd, Seidler A.J., Whelton P.K. (1993) Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of

controlled clinical trials. Arch. Intern. Med., 153(12): 1429–1438.

Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L. et al. (1996) Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. BMJ, 313(7049): 84–90.

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.

Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. et al. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet, 2(8666): 757–761.

Connor W.E. (2000) Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am. J. Clin. Nutr., 71(1 Suppl.): 171S–175S.

Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E. et al.; COMBINATION of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators (2007) Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin. Ther., 29(7): 1354–1367.

Harris W.S. (1997) ω-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am. J. Clin. Nutr., 65(5 Suppl.): 1645S–1654S.

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.

Lavie C.J., Milani R.V., Mehra M.R., Ventura H.O. (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J. Am. Coll. Cardiol., 54(7): 585–594.

Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al.; GISSI-Prevenzione Investigators (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation, 105(16): 1897–1903.

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.

Morris M.C., Sacks F., Rosner B. (1993) Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation, 88(2): 523–533.

NEJM (1985) Fish consumption and mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med., 313(13): 820–824.

Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

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.

Sheard N.F. (1998) Fish consumption and risk of sudden cardiac death. Nutr. Rev., 56(6): 177–179.

US Food and Drug Administration (2002) Letter responding to a request to reconsider the qualified claim for a dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration. Docket No. 91N-0103. February 8, 2002.

Таблиця 3

Динамика показателів липідного спектра плазми крові у больних 1-й і 2-й груп (M±m)

Показатель	1 група		2 група	
	ісходно	12 нед	ісходно	12 нед
ОХС, 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	2,0±0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,1	3,3±0,2	3,5±0,3	3,4±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,05	1,30±0,14	1,11±0,1	1,20±0,2
ХС ЛПОНП, 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

*Розличия показателів достовірні по порівнянню з ісходними в 1-й групі (p<0,05).

Адрес для переписки:

Митченко Елена Ивановна
 03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
 Национальный научный центр
 «Институт кардиологии имени
 академика Н.Д. Стражеско»
 НАМН Украины, отдел дислипидемий