

Динаміка показників ліпідного спектра крові та варіативності ритму серця на тлі застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот і симвастатину у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Мета — з'ясування особливостей впливу ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) і симвастатину на показники ліпідного спектра крові та варіативності ритму серця (ВРС) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії (КАН). **Матеріали та методи.** Обстежено 75 хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН, віком 50-59 років, показниками HbA1c $7,1 \pm 0,4\%$, які протягом 3 міс. отримували традиційну цукрознижувальну терапію. Пацієнтів стратифікували на чотири групи: 21 хворий, які протягом 3 міс., окрім цукрознижувальної терапії, отримували 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК; 22 хворих, які протягом 3 міс. отримували симвастатин 20 мг/добу; 17 хворих, які протягом 3 міс. отримували 1 г/добу препарату ω -3 ПНЖК та симвастатин 10 мг/добу; контроль — 15 хворих, які протягом 3 міс. отримували лише стандартну цукрознижувальну терапію. **Результати.** Препарат ω -3 ПНЖК сприяв

* Адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
E-mail: serhiyenkoa@gmail.com

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

Оригінальні дослідження

більш значущому порівняно із симвастатином зменшенню вмісту тригліцеридів (ТГ), вірогідному зниженню коефіцієнта атерогенності (КА) та збільшенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і водночас не впливав на концентрацію загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Використання симвастатину супроводжувалось вірогідним зменшенням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, вірогідним зменшенням вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК. Препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню часових параметрів ВРС, проте симвастатин справляв більш виражений позитивний вплив на часові та спектральні параметри ВРС. Застосування комбінації ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН приводило до найбільш виражених позитивних вірогідних змін показників ліпідного обміну, часових і спектральних параметрів ВРС. **Висновок.** Отримані результати обґрунтовують доцільність використання комбінованої терапії ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, ліпіди, варіативність ритму серця, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, статини, комбінована терапія.

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – третя за значенням після артеріальної гіпертензії (АГ) і хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) причина розвитку хронічної серцевої недостатності (СН). Ризик виникнення СН за наявності ЦД2 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, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії вінцевих судин, «німого» інфаркту міокарда (ІМ); навіть передклінічна стадія КАН значно збільшує ймовірність синдрому «раптової смерті», може бути передвісником виникнення гострих порушень мозкового кровообігу [3-5]. Отже, дослідження та 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 ЦД2 залишається в центрі уваги клініцистів і фармакологів. До теперішнього часу не розроблено ефективний метод корекції метаболічних і функціональних порушень КАН за наявності ЦД2.

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за наявності ЦД2 належить механізмам, асоційованим із гіперглікемією та атерогенною дисліпопротеїнемією (ДЛП) – гіпертріацил-

гліцеринемією (гіперТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищеною концентрацією ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Порівняльний аналіз показників ліпідного спектра крові виявив, що найбільш виражена діабетична ДЛП спостерігається за функціональної та функціонально-органічної стадій КАН (порівняно із субклінічною). Водночас ступінь порушень ліпідного обміну в пацієнтів із функціональною та функціонально-органічною стадіями вірогідно не різниться [5]. Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП, АГ супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень [3]. Отже, зменшення ризику виникнення ССЗ у хворих на ЦД2 вимагає комплексного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників.

Важливу роль у виникненні ССЗ, а також КАН у хворих на ЦД2 можуть відігравати гіперінсулінемія (ГІ) / інсулінова резистентності (ІР), а також атерогенна ДЛП, яка характеризується збільшенням рівнів 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 ДЛП. Вважається, що власне ГІ є рушійною силою активації патофізіологічних процесів формування та/або поглиблення тяжкості ССЗ у хворих на ЦД2 [4-6].

Розглядаються кілька механізмів, відповідальних за розвиток вегетативної дисфункції

за ЦД, серед них провідну роль, імовірно, відіграють ПІ та ІР. Патологічні зміни параметрів варіативності ритму серця (ВРС) можуть бути прогностичними критеріями розвитку ускладнень та високого ризику несприятливих наслідків у хворих на ЦД2 з хронічними макрота мікросудинними проявами захворювання, зокрема діабетичними нейропатіями [6]. За наявності ушкоджень серця зміни в активності аферентних та еферентних волокон автономної нервової системи та в локальній невральній регуляції провокують симпато-вагусний дисбаланс 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 і фізична толерантність [7]. Зниження ВРС у хворих на ЦД2 є маркером КАН і розглядається як предиктор серцево-судинної захворюваності та смерті [8]. Повідомляється, що субклінічна стадія КАН характеризується вираженими змінами ВРС, а саме зниженням тону парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що зумовлює відносно підвищення тону симпатичної ланки та зростання симпато-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, ніотинову кислоту та її похідні, препарати ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) або як альтернативу — їх поєднання з інгібіторами поглинання холестерину [9-11].

Особливу зацікавленість викликає аналіз ефективності комбінування ω -3 ПНЖК та статинів у лікуванні ДЛП, проте інформація про особливості їх використання для лікування хворих на ЦД2 з КАН є неоднозначною, має фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому вимагає подальшого уточнення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей впливу ω -3 поліненасичених жирних кислот і симвастатину на показники ліпідного спектра крові та варіативність ритму серця у хворих на ЦД2 з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії.

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 відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України в рандомізований спосіб обстежено 75 хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН, віком 50-59 років, із тривалістю захворювання 1-6 років, показниками HbA1c $7,1 \pm 0,4\%$. 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 порушених КВТ і на підставі результатів векторкардіографії, спектрального аналізу ВРС, ЕКГ, добового моніторингу 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, HbA1c — методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напіваавтоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального ХС (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 ЦД2, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ, вираховували співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що характеризує внесок ліпопротеїнолілізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ [9-11]. Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на напіваавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. Інтерпретацію отриманих показників проводили згідно з положеннями консенсусу Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (2011).

Оригінальні дослідження

З метою оцінки ВРС використовували такі параметри: часові (стандартне відхилення всіх NN-інтервалів — SDNN, корінь квадратний середнього від квадратів різниці послідовних NN-інтервалів — RMSSD, співвідношення 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 інтерпретацію результатів проводили на електрокардіологічному обладнанні компанії «Нейрософт» із використанням програми «Полі-Спектр-Ритм» за 5-хвилинними відрізками, проте не менше від 300 RR-інтервалів. Записані ЕКГ-сигнали опрацьовували 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 ЦД2 і функціональною стадією КАН стратифікували на чотири групи: 1-а група — 21 хворий, які протягом 3 міс. отримували стандартну цукрознижувальну терапію, крім цього, 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК, який містить в одній капсулі ~90% етилових ефірів ПНЖК (1000 мг), зокрема етилових ефірів ейкозапентаєнової — 460 мг, докозагексаєнової кислоти — 380 мг і 4 мг α -токоферолу ацетату; 2-а група — 22 хворих, які протягом 3 міс. отримували стандартну цукрознижувальну терапію та симвастатин 20 мг/добу; 3-я група — 17 хворих, які протягом 3 міс. отримували традиційну цукрознижувальну терапію, 1 г/добу препарату ω -3-ПНЖК і симвастатин 10 мг/добу; 4-а група (контрольна) — 15 хворих, які протягом 3 міс. отримували лише стандартну цукрознижувальну терапію.

Критерії включення: вік 50-59 років; ЦД2 в стадії компенсації та/або субкомпенсації; функціональна стадія КАН; клінічні стадії діабетичної периферичної нейропатії; ІМТ у межах 20-30 кг/м²; згода на використання

дієтичного режиму харчування з обмеженням вживання продуктів, що містять насичені жирні кислоти, протягом дослідження; згода на підтримання відповідної фізичної активності. Критерії виключення: декомпенсація ЦД2, кетоацидоз; периферичні судинні захворювання, ішемічна форма синдрому діабетичної стопи; вживання антидепресантів, протисудомних препаратів, опіатів, капсаїцину, нейрореплетичних препаратів, цитостатиків, препаратів ω -3 ПНЖК, статинів протягом шести місяців перед початком дослідження; гострий панкреатит в анамнезі; порушення активності ліпопротеїнази та/або ДЛП III типу; тяжка СН, декомпенсація хронічної СН; ІМ; порушення мозкового кровообігу в попередні шість місяців, вади серця, постійна форма фібриляції передсердь; хронічна ниркова, печінкова та дихальна недостатність, гіпотиреоз; загострення супутніх хронічних захворювань, наркотична, алкогольна або ніотинова залежність, гнійні ускладнення, системні васкуліти; тяжкі соматичні захворювання (новоутворення, органічні стадії захворювань печінки та нирок); період вагітності та лактації; ЦД1; підвищена чутливість до компонентів препаратів.

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента та непараметричний критерій Wilcoxon, а для порівняльного аналізу відносних величин між різними групами обстежених — t-критерій Фішера згідно з дисперсійним аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) [16]. Отримані показники наведено у вигляді середніх арифметичних значень зі статистичною похибкою ($M \pm m$), а відсоток змін після проведеного курсу лікування з використанням ω -3 ПНЖК і симвастатину, а також їх комбінування (відносно вихідного показника) вираховували у вигляді дельти ($\Delta\%$, $M \pm m$). Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що показники HbA1c і глікемії натще у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН перед і після проведеного курсу лікування вірогідно не різнилися в контроль-

ній групі: НbA1c — $7,17 \pm 0,18\%$ і $7,21 \pm 0,19\%$ відповідно, $\Delta = 0,6 \pm 1,07\%$ ($p > 0,05$); глікемія натще — $6,9 \pm 0,19$ ммоль/л і $6,7 \pm 0,24$ ммоль/л відповідно, $\Delta = -3,1 \pm 1,92\%$ ($p > 0,05$).

У таблиці 1 наведено динаміку показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

Встановлено, що препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному зниженню рівня ТГ ($p < 0,001$), КА ($p < 0,05$) і збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) і водночас не впливав на показники 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

Таблиця 1. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		$\Delta\%$
		на початку лікування	через 3 міс.	
ЗХС, ммоль/л	контроль (n=15)	6,59±0,18	6,13±0,15	-6,7±1,1
	ω -3 ПНЖК (n=21)	6,07±0,18	5,59±0,2	-8,2±1,1
	статици (n=22)	6,18±0,29	4,81±0,23	-21,8±1,55***
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	6,41±0,13	4,56±0,15	-28,7±1,99***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	контроль (n=15)	4,59±0,16	4,25±0,17	-8,3±1,4
	ω -3 ПНЖК (n=21)	4,15±0,17	3,68±0,22	-12,8±1,9
	статици (n=22)	4,27±0,27	2,72±0,14	-34,2±2,55***
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	4,42±0,12	2,57±0,11	-41,6±2,3***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	контроль (n=15)	0,84±0,03	0,87±0,03	4,1±1,0
	ω -3 ПНЖК (n=21)	0,78±0,03	0,88±0,04	7,1±0,54*
	статици (n=22)	0,77±0,03	0,92±0,06	12,1±2,32*
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	0,76±0,03	0,89±0,04	16,5±1,16*
ТГ, ммоль/л	контроль (n=15)	2,52±0,12	2,31±0,11	-8,3±1,2
	ω -3 ПНЖК (n=21)	2,55±0,14	1,61±0,08	-35,4±2,6***
	статици (n=22)	2,5±0,27	1,83±0,18	-22,57±1,2*
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	2,75±0,21	1,57±0,15	-43,3±2,91***
КА	контроль (n=15)	7,05±0,43	6,2±0,37	-11,8±1,38
	ω -3 ПНЖК (n=21)	7,07±0,46	5,66±0,41	-20,9±1,89*
	статици (n=22)	7,4±0,6	4,73±0,48	-37,2±2,51**
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	7,56±0,54	4,25±0,32	-43,5±2,39***

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; вірогідним зменшенням рівнів ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$) і ТГ ($p < 0,001$) порівняно з показниками групи ω -3 ПНЖК. Комбінування препарату ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН супроводжувалось найбільш вираженими позитивними вірогідними змінами показників ліпідного обміну. У контрольній групі динаміки вмісту досліджених показників ліпідного обміну не було.

Використання статинів вважається первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної ДЛП, що ґрунтується 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 7,0-30,0% і незначному підвищенню рівня ХС ЛПВЩ — на 5,0-10,0% [9, 17].

Ефекти ω -3 ПНЖК, імовірно, зумовлено їх впливом на ІР і гомеостаз глюкози (зменшують ІР у м'язах > жировій тканині >> печінці; ймовірно, пригнічують секрецію інсуліну; ймовірно, відстрочують виникнення ЦД2), на стан ліпідного обміну (зменшують концентрацію ТГ, ХС ЛПНЩ у крові, збільшують концентрацію ХС ЛПВЩ, поліпшують ліпідний профіль у хворих на ЦД2 з ДЛП); ω -3 ПНЖК також помірно знижують артеріальний тиск, поліпшують функцію ендотелію, зменшують запалення та посилюють антиоксидантний захист [11, 17].

Молекулярні механізми впливу ω -3 ПНЖК на метаболічні та функціональні порушення за ССЗ, зокрема КАН, остаточно не з'ясовано, натомість вони можуть включати зниження концентрації пре- та постпрандіальних ТГ, модуляцію агрегації тромбоцитів, зниження синтезу прозапальних агентів, антиаритмічні та інші ефекти. Низький рівень смертності на тлі вживання ω -3 ПНЖК, імовірно, забезпечується їх антиаритмічними механізмами та 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].

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Динаміка часових параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		$\Delta\%$
		на початку лікування	через 3 міс.	
SDNN, мс	контроль (n=15)	44,3 \pm 3,39	42,4 \pm 2,74	-2,6 \pm 2,6
	ω -3 ПНЖК (n=21)	41,5 \pm 2,05	47,2 \pm 1,84	15,6 \pm 3,54*
	статины (n=22)	39,6 \pm 1,91	46,4 \pm 1,6	19,9 \pm 3,48**
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	40,7 \pm 2,03	51,5 \pm 1,87	28,6 \pm 3,01***
RMSSD, мс	контроль (n=15)	17,1 \pm 0,99	16,53 \pm 0,61	-1,0 \pm 3,33
	ω -3 ПНЖК (n=21)	17,9 \pm 0,82	20,8 \pm 0,81	17,8 \pm 2,57*
	статины (n=22)	18,4 \pm 0,81	21,96 \pm 1,05	19,8 \pm 2,35**
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	19,1 \pm 0,95	22,9 \pm 0,98	21,3 \pm 2,19**
pNN50, %	контроль (n=15)	4,07 \pm 0,44	3,67 \pm 0,21	-0,6 \pm 6,92
	ω -3 ПНЖК (n=21)	4,01 \pm 0,33	5,12 \pm 0,34	33,5 \pm 5,84*
	статины (n=22)	4,07 \pm 0,39	5,27 \pm 0,41	35,1 \pm 4,2*
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	4,12 \pm 0,46	5,99 \pm 0,41	56,9 \pm 7,65**

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

У таблицях 2 і 3 наведено динаміку часових і спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

Як видно з 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 ЦД2 з функціональною стадією КАН супроводжувалось більш вираженим вірогідним збільшенням показників SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,001$) і pNN50 ($p < 0,01$). У контрольній групі не виявлено позитивної динаміки часових параметрів ВРС.

Використання препарату ω -3 ПНЖК у лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною ста-

Таблиця 3. Динаміка спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження $\Delta\%$		
		на початку лікування	через 3 міс.	
VLF, мс ²	контроль (n=15)	826,8 \pm 45,35	816,0 \pm 37,51	-0,3 \pm 2,45
	ω -3 ПНЖК (n=21)	860,1 \pm 35,38	968,9 \pm 40,56	12,99 \pm 2,46
	статины (n=22)	822,6 \pm 38,59	986,6 \pm 49,38	20,1 \pm 2,36*
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	801,7 \pm 48,73	992,7 \pm 48,11	25,4 \pm 2,45**
LF, мс ²	контроль (n=15)	331,7 \pm 20,4	325,3 \pm 20,7	-2,6 \pm 2,55
	ω -3 ПНЖК (n=21)	310,1 \pm 15,05	419,0 \pm 13,51	40,6 \pm 7,39***
	статины (n=22)	343,2 \pm 17,37	433,9 \pm 19,12	30,3 \pm 4,6**
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	325,7 \pm 19,32	474,1 \pm 20,4	49,8 \pm 6,13***
HF, мс ²	контроль (n=15)	203,8 \pm 12,39	190,4 \pm 11,89	-6,17 \pm 2,94
	ω -3 ПНЖК (n=21)	201,4 \pm 9,84	244,6 \pm 7,64	25,5 \pm 5,88**
	статины (n=22)	225,9 \pm 13,94	283,3 \pm 14,64	29 \pm 4,4**
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	210,1 \pm 13,09	281,9 \pm 13,61	37,4 \pm 5,01***
LF/HF	контроль (n=15)	1,63 \pm 0,03	1,71 \pm 0,04	5,8 \pm 2,34
	ω -3 ПНЖК (n=21)	1,55 \pm 0,04	1,72 \pm 0,04	12,1 \pm 2,93**
	статины (n=22)	1,55 \pm 0,05	1,56 \pm 0,06	2,1 \pm 2,96
	ω -3 ПНЖК+ статины (n=17)	1,56 \pm 0,04	1,69 \pm 0,03	9,4 \pm 2,88*

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

дією КАН сприяло вірогідному збільшенню показників LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,01$), співвідношення LF/HF ($p < 0,01$), проте не впливало на параметри VLF ($p > 0,05$).

Включення в лікувальні заходи симвастатину супроводжувалося вірогідним зростанням VLF ($p < 0,05$), LF ($p < 0,01$), HF ($p < 0,01$) і водночас не впливало на показники LF/HF ($p > 0,05$). Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН сприяло найбільш вираженим позитивним вірогідним змінам часових і спектральних параметрів ВРС.

Отже, перспективним у лікуванні ДЛП у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН є комбінування препаратів ω -3 ПНЖК і статинів.

Висновки

1. Включення в лікувальні заходи препарату ω -3 ПНЖК приводило до більш значущого порівняно із симвастатином зменшення вмісту ТГ, сприяло вірогідному зниженню показників КА та збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ і водночас не впливало на концентрацію ЗХС і ХС ЛПНЩ.
2. Використання симвастатину супроводжувалося вірогідним зменшенням концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, показників КА і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, вірогідним зменшенням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК.
3. Препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню SDNN, RMSSD і pNN50, але використання симвастатину супроводжувалося більш вираженим позитивним впливом на часові параметри ВРС. Включення в лікувальні заходи симвастатину сприяло більш вираженому порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК зростанню спектральних параметрів ВРС.
4. Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН справляла найбільш виражений позитивний вірогідний ефект на зміни показників ліпідного обміну, часових і спектральних параметрів ВРС.
5. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії ω -3 ПНЖК і симвастатином не пов'язано 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 ЦД2.

Список використаної літератури

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):1-132.
2. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:279-94.
3. Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy. Amsterdam: Elsevier Saunders. 2015:361-8.
4. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes*. 2015;6(2):245-58.
5. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО. Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія. Львів: Львівський національний

6. медичний університет імені Данила Галицького, 2016:268 с. (Serhiyenko VO, Serhiyenko O.O. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2016:268 p.).
6. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2013;5(7):1-3.
7. Nikishin AG, Nurbaev TA, Khasanov MS, Abdullaeva SY, Yakubbekov NT. 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. *J BM*. 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;56(6):722-7.
9. Ascaso JF. Advances in cholesterol-lowering interventions. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(1):210-9.
10. Сергієнко ВО. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. НАМН України*. 2012;18(2):205-16. (Serhiyenko VO. Dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus: basic treatment directions (review of literature and own data). *Zhurn NAMN Ukrainy*. 2012;18(2):205-16).
11. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acid. *J Cardiol*. 2016;67(1):22-7.
12. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285(2):916-8.
13. Spallone V, Ziegler D, Freeman D, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui 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;27(7):639-53.
14. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. «A clinical perspective». *Heart Int*. 2014;9(2):37-44.
15. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco PJ, Kevin J, Ferrick KJ, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: Executive summary and recommendations. 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. *Circulation*. 1999;100(8):886-93.
16. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000: 320 с. (Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Moryon, 2000:320 p.).
17. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Єфімов АС. Довголанцюгові ω -3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. НАМН України*. 2011;17(4):353-67. (Serhiyenko VO, Serhiyenko OO, Yefimov AS. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). *Zhurn. NAMN Ukrainy*. 2011;17(4):353-67).
18. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Маньковський БМ. Довголанцюгові ω -3 поліненасичені вищі жирні кислоти, статини, бенфотіамін і альфа-ліпоева кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Журн. НАМН України*. 2013;19(1):57-64 (Serhiyenko VO, Serhiyenko OO, Mankovsky BM. 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. *Zhurn. NAMN Ukrainy*. 2013;19(1):57-64).
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. Chapter 3. In: Moore SJ, editors. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers. 2017:79-154.

(Надійшла до редакції 01.08.2017 р.)

Оригінальні дослідження

Динамика показателей липидного спектра крови и вариабельности ритма сердца на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и симvastатина у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией

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

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме. Цель — определение особенностей влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) и симvastатина на показатели липидного спектра крови и вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с функциональной стадией кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН). **Материалы и методы.** Обследованы 75 больных СД2 с функциональной стадией КАН, в возрасте 50-59 лет, показателями HbA_{1c} $7,1 \pm 0,4\%$, которые в течение 3 мес. получали традиционную сахароснижающую терапию. Пациентов стратифицировали на четыре группы: 21 больной, которые в течение 3 мес., кроме сахароснижающей терапии, получали 1 капсулу в сутки препарата ω -3 ПНЖК; 22 больных в течение 3 мес. получали симvastатин 20 мг/сут; 17 больных в течение 3 мес. получали 1 г/сут препарата ω -3 ПНЖК и симvastатин 10 мг/сут; контроль — 15 больных, которые в течение 3 мес. получали только сахароснижающую терапию. **Результаты.** Препарат ω -3 ПНЖК способствовал более значимому по сравнению с симvastатином уменьшению содержания триглицеридов (ТГ), достоверному снижению коэффициента атерогенности (КА) и увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и одновременно не влиял на концентрацию общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Использование симvastатина сопровождалось достоверным уменьшением показателей ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, КА и увеличением содержания ХС ЛПВП, достоверным уменьшением уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ по сравнению с препаратом ω -3 ПНЖК. Препарат ω -3 ПНЖК способствовал достоверному увеличению временных параметров ВРС, однако симvastатин оказывал более выраженное положительное влияние на временные и спектральные параметры ВРС. Применение комбинации ω -3 ПНЖК и симvastатина в лечении больных СД2 с функциональной стадией КАН приводило к наиболее выраженным положительным достоверным изменениям показателей липидного обмена, временных и спектральных параметров ВРС. **Вывод.** Полученные результаты обосновывают целесообразность использования комбинированной терапии ω -3 ПНЖК и симvastатина в лечении больных СД2 с функциональной стадией КАН. **Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, липиды, вариабельность ритма сердца, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, комбинированная терапия.

Dynamics of lipid profile and heart rate variability parameters by omega-3 polyunsaturated fatty acids and simvastatin prescription in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

S. Azhmi, V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. The purpose of this study was to evaluate the peculiarities of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) and simvastatin prescription on the blood lipid profile and heart rate variability (HRV) parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and functional stage of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). **Materials and methods.** The study involved 75 patients with T2DM and functional stage of CAN aged 50-59 years, HbA_{1c} ($7.1 \pm 0.4\%$), who received traditional hypoglycemic therapy within 3 months. Patients were stratified into four groups: 21 patients received 1 capsule/day of ω -3 PUFAs in addition to hypoglycemic therapy; 22 patients received simvastatin 20 mg/day; 17 patients received 1 g/day of ω -3-PUFAs and simvastatin 10 mg/day; control group (n=15). The duration of the study was 3 month. **Results.** The prescription of ω -3 PUFAs promoted to the more significant decrease in triglycerides (TG) level compared to treatment with simvastatin, a significant decrease of atherogenic coefficient (AC), and an increase of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and, at the same time, did not affect the concentration of the total cholesterol and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-cholesterol). Treatment with simvastatin was accompanied by the significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol, TG, AC and an increase in HDL cholesterol; significant decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol and TG levels (compared to the ω -3 PUFAs). Prescription of ω -3 PUFAs promoted significant increase of time-domain measures of HRV, however simvastatin showed a more pronounced positive effect on the temporal and spectral parameters of HRV. The combination of ω -3 PUFAs and simvastatin in the treatment of patients with T2DM and functional stage of CAN was accompanied by the most pronounced, positive, reliable changes in lipid metabolism, temporal and spectral parameters of HRV. **Conclusion.** Obtained results of our study could prove the expediency of combined ω -3 PUFAs and statins prescription to patients with T2DM and functional stage of CAN. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, lipids, heart rate variability, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, combined therapy.