

## Нарушения обмена липидов у женщин и возможности их коррекции высокоочищенными полиненасыщенными жирными кислотами класса Омега-3

Е.А. ПРОХОРОВИЧ, д. мед. н., профессор

/Московский государственный медико-стоматологический университет/

В развитых странах ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее частой причиной смерти как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если сердечно-сосудистая смертность среди мужчин в последние годы снижается, то у женщин сохраняется тенденция роста смертности от ИБС.

Женщины гораздо хуже информированы о факторах риска ИБС и необходимости профилактики. Установлено, что четыре из пяти женщин в США не осведомлены о том, что ИБС лидирует среди причин смертности у женщин и связана с нераспознанными факторами риска, в том числе нарушением обмена липидов [2]. При этом 2/3 женщин умирают внезапно, что делает особо актуальной и важной проблему профилактики и борьбы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) именно у женщин [3].

Взгляд на ИБС как преимущественно «мужскую болезнь» привел к тому, что в клинические исследования включают главным образом мужчин. Внедрение результатов клинических исследований в терапевтическую практику позволило повысить эффективность превентивных мероприятий и достоверно улучшить прогноз среди мужской популяции. В то же время, данные, полученные при исследованиях мужчин, не могут быть автоматически перенесены на женщин. Существующие биологические и социальные различия обуславливают меньшую доступность и эффективность достижений современной кардиологии для женщин. Планирование и оценка результатов клинических исследований с учетом половых различий, включение женщин в клинические испытания является неотложной проблемой сегодняшнего дня.

Большинство исследований, связывающих гиперлипидемию с прогрессированием атеросклероза и риском коронарной смерти, проведены с участием мужчин. У женщин повышение уровней общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) сочетается с возрастанием кардиоваскулярного риска, но эта связь менее выражена и зависит от возраста. Для женщин более старших возрастных групп эта взаимосвязь ослабляется. В то же время, сочетание низкого

уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня ТГ является предиктором риска как для молодых, так и для женщин старшего возраста.

Повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, является независимым фактором риска коронарной смертности у женщин [4]. Во Фремингемском исследовании комбинация низкого уровня ЛПВП и высокого коэффициента ОХС/ЛПВП лучше предсказывала смертность у женщин, чем повышенное содержание ЛПНП [5].

The Lipid Research Clinics Followup Study показало, что уровень ЛПВП ниже 50 мг/дл имеет большее прогностическое значение для женщин, чем уровень ОХС или ЛПНП [5]. Повышение уровня липопротеина является независимым фактором риска у женщин независимо от возраста [6].

На состояние липидного профиля у женщин влияют многие факторы, прежде всего – гормональные изменения, в частности менопаузальный статус. С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровней ОХС, ЛПНП, ТГ и снижение уровня ЛПВП. В период постменопаузы значительно повышается уровень С-реактивного протеина (СРП) – маркера воспаления, находящегося в прямой корреляции с тяжестью ИБС у женщин [7].

Особого внимания заслуживают изменения, возникающие после хирургически вызванной менопаузы, – влияние одномоментного выключения яичников на организм значительно отличается от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения. Результаты проспективного когортного исследования Nurses Health Study показали двукратное повышение риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией по сравнению с таковой у женщин после естественной менопаузы.

В настоящее время эффекты гиполипидемической терапии у женщин недостаточно изучены. Открытым остается вопрос о состоянии липидного обмена и возможности коррекции его нарушений у женщин в репродуктивном и постменопаузальном





возрасте. С этой точки зрения большой интерес вызывают препараты, содержащие высокоочищенные полиненасыщенные жирные кислоты класса Омега-3 (ПНЖК Омега-3).

В исследованиях по первичной и вторичной профилактике ССЗ было установлено, что прием ПНЖК Омега-3 снижает содержание в крови фосфолипидов, ОХС, ЛПНП, активно снижает уровень ТГ, ингибирует окисление модифицированных ЛПНП, предупреждая тем самым повреждение эндотелия и тормозя атерогенез, уменьшает клинические симптомы ИБС [9].

Прием ПНЖК Омега-3 безопасен, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического воздействия и возможен у женщин различных возрастных групп, в том числе в репродуктивный период.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности применения высокоочищенного препарата ПНЖК Омега-3 Витрум® Кардио ОМЕГА-3 у женщин молодого и среднего возраста с нарушениями липидного обмена.

В исследование было включено 40 женщин с атерогенной дислипидемией среднего и низкого коронарного риска в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст –  $45,3 \pm 7,2$  года), из них 17 перенесли тотальную овариэктомию без проведения заместительной гормональной терапии. У 78% женщин диагностирована умеренная АГ, у 35% – стенокардия напряжения II функционального класса, у 28% – ожирение II степени.

Задачи исследования:

- оценить уровень липидов и их динамику на фоне приема высокоочищенных ПНЖК Омега-3;
- оценить уровень СРП как маркера воспаления в группе женщин среднего и низкого коронарного риска;
- оценить безопасность терапии высокоочищенными ПНЖК Омега-3.

Все пациентки в течение 3 месяцев получали препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 («Юнифарм», США) в дозе 1–2 капсулы в сутки на фоне привычной диеты и базовой медикаментозной терапии. С профилактической целью препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 назначали по 1 капсуле в сутки, с лечебной – по 2 капсулы в сутки. Одна капсула препарата Витрум® Кардио ОМЕГА-3 содержит 99,8% этиловых этеров ПНЖК Омега-3, в том числе 300 мг эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК) и 200 мг докозагексаеновой кислоты (ДГК). Других гиполипидемических средств пациентки не принимали.

До и после лечения в обеих группах определяли следующие показатели: ОХС, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, ТГ, СРП. Исследование липидного спектра в группе женщин с сохраненной менструальной функцией проводилось в фолликулиновую фазу менструального цикла. Всем пациенткам до и после лечения определяли уровни мочевины, креатинина в крови, креатин-

фосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), билирубина в крови.

На фоне приема ПНЖК Омега-3 уже через три недели отмечено улучшение самочувствия пациенток: уменьшение частоты и выраженности головной боли, улучшение переносимости физических нагрузок. У пациенток с ожирением регистрировалось снижение массы тела на 1,2–2,6 кг.

При включении в исследование у всех женщин были выявлены нарушения липидного обмена, характеризовавшиеся повышением уровней ОХС, ТГ, ЛПНП (таблица). При этом более значительное повышение уровней ОХС, ТГ и ЛПНП отмечено у женщин с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами с хирургической менопаузой. Этот факт, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний у пациенток, включенных в эту группу.

После 3-месячного курса лечения положительные изменения показателей липидного профиля были выявлены у всех женщин с сохраненной менструальной функцией и у 62% пациенток с хирургическим климаксом.

В целом, препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 показал эффективность у 32 из 37 пациенток (86,5%).

У женщин 1-й группы уровень ОХС снизился на 27%, ЛПНП – на 31,65%, ТГ – на 15,4%. Уровень ЛПВП достоверно не изменился.

У женщин 2-й группы отмечено менее значимое снижение уровней ЛПНП и ТГ: на 12,3% и 11,9% соответственно. Однако в этой группе и исходно были более низкие величины этой фракции липидов. В то же время, у пациенток 2-й группы на 13,1% повысилось содержание ЛПВП. Уровень СРП был повышен у 20% пациенток. Прием ПНЖК Омега-3 привел к нормализации исходно повышенного уровня СРП, при этом начальный уровень СРП был выше у женщин с сохраненной менструальной функцией, что также может быть связано с более выраженными клиническими симптомами у этой группы пациенток.

Таким образом, у женщин молодого и среднего возраста с факторами риска или клиническими проявлениями ИБС и у женщин такого же возраста с хирургической менопаузой выявлены нарушения липидного обмена и повышение уровня СРП. При этом у женщин первой группы эти нарушения были более выражены, что, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний у пациенток, включенных в эту группу.

Прием ПНЖК Омега-3 в течение 3 месяцев (Витрум® Кардио ОМЕГА-3 по 1–2 капсулы в сутки) сопровождался снижением атерогенных фракций липидов и содержания СРП, повышением уровня ЛПВП.

**VITRUM® cardio**  
**OMEGA-3**  
ВІТРУМ® КАРДІО ОМЕГА-3



**Таблиця.** Рекомендовані дози Витрум® Кардіо Омега-3 для первичної профілактики, комплексного лікування кардіальної та екстракардіальної патології

Показання к применению	ЭПК+ДГК	Витрум® Кардіо Омега-3	Клинический эффект
<b>Первичная профилактика атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с высоким коронарным риском</li> <li>У лиц без ишемической болезни сердца для профилактики внезапной смерти</li> </ul>	500 мг	1 капсула в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение уровня заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца на 11%</li> <li>Уменьшение риска коронарных событий на 19%, частоты случаев нестабильной стенокардии на 24%</li> <li>Уменьшение риска развития инсульта в 2 раза</li> <li>Снижение общего холестерина и ЛПНП на 19–25%, триглицеридов – на 9% в плазме крови</li> </ul>
<b>Комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>При ишемической болезни сердца без инфаркта миокарда</li> <li>При ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда</li> <li>При артериальной гипертензии</li> <li>При нарушениях сердечного ритма</li> <li>При ишемической болезни сердца с непереносимостью статинов</li> <li>При толерантности к аспирину</li> </ul>	1000–1500 мг	По 2–3 капсулы в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение летальности, частоты нефатальных инфарктов и внезапной смерти</li> <li>Нормализация систолического и диастолического артериального давления</li> <li>Уменьшение частоты развития желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>При гипертриглицеридемии</li> </ul>	2000–4000 мг омега-3 ПНЖК	2–4 капсулы в сутки, курс лечения – 6 недель	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение уровня триглицеридов на 20–30%</li> </ul>
<b>При экстракардиальной патологии</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>В комплексном лечении метаболического синдрома</li> <li>В комплексном лечении перенесенного ишемического инсульта</li> </ul>	1000–1500 мг	По 2–3 капсулы в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение резистентности к инсулину, нормализация артериального давления и уровней общего холестерина, триглицеридов</li> <li>Уменьшение риска развития повторного инсульта, нормализация липидного спектра плазмы крови</li> </ul>

*Примечание:* ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЭПК – эйкозопентаеновая кислота, ДГК – докозагексаеновая кислота, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.





ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
від 27.06.2006 р. №411  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/4642/01/01

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату **ВІТРУМ® КАРДІО ОМЕГА-3** (**VITRUM® CARDIO OMEGA-3**)

### Загальна характеристика.

*Міжнародна хімічна назва:* омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальної форми, прозорі, від світло-жовтого до темно-жовтого кольору, м'які желатинові капсули, вміст капсул – прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору зі специфічним запахом.

*Склад:* 1 капсула містить етилових етерів омега-3 поліненасичених жирних кислот 1000 мг, до складу яких входить ейкозапентаєнова кислота 300 мг, докозагексаєнова кислота 200 мг, інших жирних кислот 498 мг, вітаміну E (d-альфа токоферол) 2 мг.

*Допоміжні речовини:* желатин, гліцерин, вода очищена.

**Форма випуску.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів. Омега-3-тригліцериди. Код АТС С10А Х06.

### Фармакологічні властивості.

*Фармакодинаміка.* Омега-3 поліненасичені жирні кислоти – ПНЖК (ейкозапентаєнова кислота – ЕПК і докозагексаєнова кислота – ДГК) мають гіполіпідемічний ефект, незначну антикоагуляційну, антиагрегантну, протизапальну та імуномодельуючу дію.

Гіполіпідемічний ефект зумовлений нормалізацією вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зміною рідинних властивостей мембран клітин та підвищенням функціональної активності мембранних рецепторів, що сприяє розриву ліпід-клітинної взаємодії ліпопротеїдів з ферментами, нормалізації метаболізму ліпопротеїдів.

Антиагрегантна дія пов'язана зі зміною складу ліпідів клітинних мембран, у тому числі мембран тромбоцитів, яка характеризується зменшенням вмісту в них арахідонової кислоти (АК) і збільшенням рівня ЕПК. Внаслідок цього відбувається зниження синтезу тромбоксану А та інших дивоненасичених ейкозаноїдів (дериватів АК), які посилюють агрегацію тромбоцитів і стимулюють синтез тромбоксану з ЕПК, тромбоксану А та інших триненасичених ейкозаноїдів, які не виявляють агрегантного ефекту. В зв'язку з цим може підвищуватися час кровотечі. Суттєвої дії на фактори згортання крові не спостерігається.

Гіпотензивна дія пов'язана зі впливом на синтез вазодилаторних простагландинів, а також інших вазоактивних речовин, які беруть участь у регуляції судинного тону (вивільнення депресорного аденозину, зниження рівня норадреналіну в плазмі крові, пригнічення транспорту кальцію в середину клітини).

У зв'язку зі впливом на активність  $Ca^{++}/Mg^{++}$  АТФ-ази мембран кардіоміоцитів і нормалізацією метаболізму  $Ca^{++}$  в кардіоміоцитах, а також попередження накопичення внутрішньоклітинного кальцію в період стресу та ішемії можливий прояв помірної антиаритмічної дії.

*Фармакокінетика.* Після всмоктування в травному тракті омега-3 ПНЖК метаболізуються в печінці, де входять до складу ліпопротеїдів різних класів і переходять до периферичних запасів ліпідів. Більшість ПНЖК окислюється з метою забезпечення енергетичних потреб. Фосфоліпіди клітинних мембран замінюються на фосфоліпіди ліпопротеїдів, після чого ПНЖК виступають у ролі попередників різних ейкозаноїдів. Концентрація омега-3 ПНЖК – ЕПК і ДГК – в фосфоліпідах плазми відповідає концентрації ЕПК і ДГК, що входять до складу клітинних мембран.

### Показання до застосування.

Призначається в комплексній терапії атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії; при вторинній профілактиці інфаркту міокарда як доповнення до стандартних методів лікування (наприклад статинами, антитромбоцитарними засобами, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту); при гіпертригліцеридемії як доповнення до дієтотерапії, якщо остання недостатньо ефективна.

### Спосіб застосування та дози.

З профілактичною метою дорослим та дітям віком старше 12 років призначають по 1 капсулі на добу під час їди. За індивідуальними показаннями доза препарату може бути збільшена до 2 капсул на добу.

У комплексній терапії серцево-судинних захворювань – по 1–2 капсули на добу під час їди.

При гіпертригліцеридемії початкова доза становить 2 капсули на добу (за 1–2 прийоми). У випадку недостатнього ефекту дозу препарату збільшують до 4 капсул на добу. Лікування слід продовжувати до досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Для попередження розладів з боку шлунково-кишкового тракту капсули слід вживати під час їди.

Максимальна добова доза – 4 капсули.

### Побічна дія.

Можливе виникнення алергічних реакцій. Найчастіше можуть спостерігатися розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як рефлюкс або відрижка із запахом або присмаком риби, нудота, блювання, здуття живота, діарея або запор. Рідше виявляються екзема і акне.

Повідомлялося про підвищення активності печінкових трансміназ у пацієнтів з гіпертригліцеридемією.

### Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Призначати дітям не рекомендовано через відсутність даних щодо ефективності та безпеки застосування у дітей.

### Передозування.

У випадку передозування можуть спостерігатися алергічні реакції, подібні до тих, що спостерігаються при побічній дії.

*Лікування:* симптоматична терапія.

### Особливості застосування.

Ефект препарату зберігається протягом 3–4 тижнів після його відміни, в зв'язку з чим лікування хворих на атеросклероз та ішемічну хворобу серця слід проводити курсом з періодичністю 3–4 рази на рік при контролі рівня ліпідів і показників згортання крові.

У випадку помірного збільшення часу кровотечі (при застосуванні препарату в високих дозах, тобто 4 капсули на добу) необхідно здійснювати контроль стану пацієнтів, що отримують антикоагулянтну терапію, та за необхідності – корегувати дозу антикоагулянта. Необхідно враховувати можливість збільшення часу кровотечі у пацієнтів з підвищеним ризиком геморагії (внаслідок тяжкої травми, хірургічного втручання або інших причин).

Не слід призначати препарат для лікування екзогенної гіпертригліцеридемії (гіперхіломікронемії I типу).

Досвід застосування в період вагітності відсутній. Дослідження на тваринах не виявили токсичного впливу на організм матері та плід. Потенційний ризик для людини невідомий, тому призначати препарат у період вагітності слід тільки у випадку гострої необхідності. Дані щодо екскреції в грудне молоко відсутні, тому не рекомендується приймати лікарський засіб у період годування груддю.

Досвід застосування препарату у дітей, пацієнтів похилого віку і хворих з печінковою недостатністю відсутній, а у хворих з нирковою недостатністю – обмежений.

Немає обмежень щодо керування транспортними засобами і складними механізмами під час застосування препарату.

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Не рекомендується призначати сумісно з фібратами в зв'язку з відсутністю клінічного досвіду. Призначення Вітрум® Кардіо Омега-3 одночасно з варфарином не призводило до геморагічних ускладнень, однак у випадку комбінованого застосування цих препаратів або припинення лікування Вітрум® Кардіо Омега-3 слід контролювати протромбінний час.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі до 30°C у щільно закритій упаковці.

Термін придатності – 3 роки.

**Умови відпуску.** Без рецепта.

### Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.  
По 30 або 60 капсул у пластиковому флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Виробник.** Юніфарм, Інк. «Unipharm, Inc.»

**Адреса.** New York, NY 10118, USA.

Заступник директора  
Державного фармакологічного  
центру МОЗ України, д. мед. н.  
Т.А. Бухтарова