

ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ, СТАТИНИ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ*

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

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна
serhiyenkoa@gmail.com*

Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) — одна з найбільш прогностично несприятливих форм автономної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії вінцевих судин, «німого» інфаркту міокарда; навіть доклінічна стадія КАН збільшує, а клінічна значно збільшує ймовірність синдрому «раптової смерті» [1–3].

Відомо, що провідна роль в патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за наявності цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) належить механізмам, асоційованим із гіперглікемією і атерогенною дисліпопротеїнемією (ДЛП) — гіпертригліцеридемією (гіперТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищеною концентрацією ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Важливе значення у виникненні ССЗ, а також КАН у хворих на ЦД 2 типу може належати гіперінсулінемії (ГІ) / інсуліновій резистентності (ІР), а також атерогенній ДЛП, яка характеризується збільшенням ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ [4–6]. Важливу роль в 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, а з них в тромбоцитах виробляється надзвичайно потужний агрегуючий агент — тромбоксан А₂ (ТХА₂), а в стінці судин — основний інгібітор агрегації — простациклін (простагландин І₂, РGI₂) [7].

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України «Особливості метаболічних і функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет» (державний реєстраційний № 0111U000131).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 31.08.2017.

Запропоновано кілька механізмів, відповідальних за розвиток вегетативної дисфункції при ЦД, серед них, провідне значення, ймовірно, мають ГІ та ІР. Патологіологічні зміни параметрів варіабельності ритму серця (ВРС) можуть бути прогностичними критеріями розвитку ускладнень та високого ризику несприятливих наслідків у хворих на ЦД 2 типу з хронічними макро- і мікросудинними проявами захворювання, зокрема діабетичними нейропатіями [8].

З метою фармакотерапії ДЛП використовують статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотинову кислоту та її похідні, препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) або, як альтернатива, — їх поєднання з інгі-

біторами поглинання холестерину [9–11]. Особливу зацікавленість викликає аналіз ефективності комбінування ω -3 ПНЖК та статинів, однак інформація про особливості їх використання для лікування хворих на ЦД 2 типу з КАН неоднозначна, носить фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому потребує подальшого уточнення.

Мета дослідження: з'ясувати особливості впливу ω -3 ПНЖК і симвастатину на показники інсулінової резистентності (ІР), ліпідного спектра крові, концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1), TXB_2 , 6-кетопростагландину $\text{F}_{1\alpha}$ (6-ketoPGF $_{1\alpha}$), $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ та ВРС у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України обстежено 75 хворих на ЦД 2 типу із функціональною стадією КАН віком 50–59 років, тривалістю захворювання 1–6 років, показниками HbA_{1c} ($7,1 \pm 0,4$) %. Контрольна група — 15 практично здорових людей віком ($51,9 \pm 3,2$) років. Усім хворим проводили скринінг, що включав п'ять кардіоваскулярних тестів. Діабетичну КАН діагностували згідно [12, 1].

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); вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ) — тест-наборів Insulin IRMA («Immunotech», Чехія). Розрахунок індексу ІР (НОМА-ІР) проводили згідно [14]. Ліпідний обмін оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ. Обчислювали вміст ХС ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на напівавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000; концентрацію ЕТ-1 — за допомогою комерційних наборів фірми DRG (США);

TXB_2 і 6-ketoPG $_{1\alpha}$ — наборів « ^{125}I -tromboxane B_2 RIA Kit» і « ^{125}I -6-ketoprostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ RIA Kit» (The Institute of Isotopes Co., Ltd., IZOTOP) (Угорщина) і «Enzo®Life Sciences» (США). Розраховували співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPG}_{1\alpha}$.

З метою оцінки ВРС використовували наступні 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 ВРС та інтерпретація результатів проводились на обладнанні компанії «Нейрософт» з використанням програми «Полі-Спектр-Ритм».

Пацієнтів із ЦД 2 типу та функціональною стадією КАН розподіляли на чотири групи: перша група — 21 хворий, які протягом 3 міс отримували стандартну цукрознижувальну терапію, крім цього їм було призначено 1 капсулу/добу препарату ω -3 ПНЖК, що містить ~ 90 % етилових ефірів ПНЖК (1000 мг), зокрема, етилових ефірів

ейкозапентаєнової — 460 мг, 380 мг докозагексаєнової кислоти та 4 мг α -токоферола ацетату; друга — 22 хворих, які протягом 3 міс отримували стандартну цукрознижувальну терапію і симвастатин 20 мг/добу; третя — 17 хворих, які протягом 3 міс отримували традиційну цукрознижувальну терапію, 1 г/добу препарату ω -3-ПНЖК і симвастатин 10 мг/добу; четверта група — контрольна — 15 хворих, які протягом 3 міс отримували стандартну цукрознижувальну терапію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень встановлено, що показники концентрації HbA_{1c} , а також препрандіальної глікемії в крові обстежених хворих до, а також після проведеного курсу лікування статистично значуще не відрізнялися в контрольній групі [(7,17 \pm 0,18) % (до лікування) і (7,21 \pm 0,19) % (після лікування), Δ = (+0,6 \pm 1,07) % ($p > 0,05$)] і, відповідно, [(6,9 \pm 0,19) ммоль/л (до лікування) і (6,7 \pm 0,24) ммоль/л (після лікування), Δ = (-3,1 \pm 1,92) % ($p > 0,05$)].

В таблиці 1 представлено динаміку показників ІРІ, НОМА-ІР, ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН по завершенню призначення ω -3 ПНЖК, симвастатину та ω -3 ПНЖК з симвастатином.

В результаті проведених досліджень встановлено, що препарат ω -3 ПНЖК сприяв зниженню рівня ТГ ($p < 0,001$), КА ($p < 0,05$) та збільшенню ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) і, в той же час, не впливав на концентрацію ЗХС ($p > 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($p > 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалось зменшенням концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, показників КА ($p < 0,01$) і зростанням ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) (порівняно із контролем); зменшенням ЗХС, ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$) (порівняно із препаратом ω -3 ПНЖК). Використання статинів і, особливо, комбінація препарату ω -3 ПНЖК і статинів сприяло зниженню рівня ІРІ і НОМА-ІР індексу та спостерігались найбільш виразні позитивні зміни ліпідного спектру. В контрольній групі не виявлено позитивної динаміки вмісту досліджених показників (див. табл. 1).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики згідно дисперсійного аналізу ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) [13]. 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, а також їх комбінування (по відношенню із вихідними) вираховували у вигляді дельти (Δ %, $M \pm m$). Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

В таблиці 2 представлено динаміку показників ET-1, 6-ketoPGF_{1 α} , TXB₂ і співвідношення TXB₂/6-ketoPGF_{1 α} в крові хворих по завершенню призначення ω -3 ПНЖК, симвастатину та ω -3 ПНЖК з симвастатином.

Як видно з отриманих результатів, препарат ω -3 ПНЖК сприяв статистично значущому зменшенню TXB₂ ($p < 0,05$), TXB₂/6-ketoPGF_{1 α} ($p < 0,01$), ET-1 ($p < 0,05$) з одночасним збільшенням 6-ketoPGF_{1 α} ($p < 0,05$); симвастатин — більш виразному зменшенню TXB₂ ($p < 0,001$) і TXB₂/6-ketoPGF_{1 α} ($p < 0,001$). Комбінація ω -3 ПНЖК із симвастатином супроводжувалось найбільш статистично значущими змінами ET-1 ($p < 0,01$), 6-ketoPGF_{1 α} ($p < 0,001$), TXB₂ ($p < 0,001$) і TXB₂/6-ketoPGF_{1 α} ($p < 0,001$).

В таблиці 3 представлено динаміку часових і спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН по завершенню призначення ω -3 ПНЖК, симвастатину та ω -3 ПНЖК з симвастатином.

Як видно з отриманих результатів, препарат ω -3 ПНЖК сприяв статистично значущому збільшенню SDNN, RMSSD і pNN50 ($p < 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалось більш виразним позитивним впливом на показники SDNN ($p < 0,01$), RMSSD ($p < 0,01$), а також pNN50 ($p < 0,05$). Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину супроводжувалась більш виразним збільшенням SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,01$) і pNN50 ($p < 0,01$). В контрольній групі не виявлено позитивної динаміки часових параметрів ВРС (див. табл. 3). Ω -3

**Динаміка ІРІ, НОМА-ІР та ліпідного спектру крові
у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН
по завершенню призначення ω -3 ПНЖК, симвастатину та ω -3 ПНЖК
з симвастатином, Δ % (M \pm m)**

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		до лікування	через 3 міс	
ІРІ, мкОД/мл	ω -3 ПНЖК (n = 21)	25,83 \pm 2,57	23,17 \pm 2,3	- 10,3 \pm 1,1
	Статини (n = 22)	29,53 \pm 1,99	23,97 \pm 1,14	- 16,4 \pm 1,9*
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	26,37 \pm 1,99	20,24 \pm 1,09	- 21,07 \pm 2,05*
	контрольна (n = 15)	27,79 \pm 2,13	26,01 \pm 2,25	- 6,8 \pm 2,0
НОМА-ІР	ω -3 ПНЖК (n = 21)	8,22 \pm 1,03	7,21 \pm 0,87	- 10,51 \pm 1,79
	Статини (n = 22)	8,99 \pm 0,95	6,77 \pm 0,49	- 18,22 \pm 3,1*
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	7,4 \pm 0,92	5,12 \pm 0,44	- 25,3 \pm 3,16*
	контрольна (n = 15)	9,04 \pm 0,99	8,38 \pm 0,9	- 7,17 \pm 1,81
ЗХС, ммоль/л	ω -3 ПНЖК (n = 21)	6,07 \pm 0,18	5,59 \pm 0,2	- 8,2 \pm 1,1
	Статини (n = 22)	6,18 \pm 0,29	4,81 \pm 0,23	- 21,8 \pm 1,55***
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	6,41 \pm 0,13	4,56 \pm 0,15	- 28,7 \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 0,2	- 8,2 \pm 1,1
	Статини (n = 22)	6,18 \pm 0,29	4,81 \pm 0,23	- 21,8 \pm 1,55***
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	6,41 \pm 0,13	4,56 \pm 0,15	- 28,7 \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	+ 7,1 \pm 0,54*
	Статини (n = 22)	0,77 \pm 0,03	0,92 \pm 0,06	+ 12,1 \pm 2,32*
	ω -3 ПНЖК + статини (n = 17)	0,76 \pm 0,03	0,89 \pm 0,04	+ 16,5 \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**

Продовження табл. 1

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		до лікування	через 3 міс	
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	7,56 ± 0,54	4,25 ± 0,32	- 43,5 ± 2,39***
	контрольна (n = 15)	2,52 ± 0,12	2,31 ± 0,11	- 8,3 ± 1,2
КА	ω-3 ПНЖК (n = 21)	7,07 ± 0,46	5,66 ± 0,41	- 20,9 ± 1,89*
	Статини (n = 22)	7,4 ± 0,6	4,73 ± 0,48	- 37,2 ± 2,51**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	7,56 ± 0,54	4,25 ± 0,32	- 43,5 ± 2,39***
	контрольна (n = 15)	7,05 ± 0,43	6,2 ± 0,37	- 11,8 ± 1,38

Примітки до таблиць 1-3:

* — різниця між групами після лікування і до лікування статистично значуща — $p < 0,05$;** — $p < 0,01$;*** — $p < 0,001$.

Таблиця 2

Динаміка показників ET-1, 6-ketoPGF_{1α}, TXB₂ і TXB₂/6-ketoPGF_{1α}
в крові хворих на ЦД 2 типу з КАН по завершенню призначення ω-3 ПНЖК,
симвастатину та ω-3 ПНЖК з 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	0,7 ± 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} , пг/мл	ω-3 ПНЖК (n = 21)	91,5 ± 3,82	102,1 ± 3,51	+ 12,73 ± 2,59*
	Статини (n = 14)	98,3 ± 5,87	116,6 ± 6,67	+ 19,76 ± 4,06*
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	89,1 ± 3,81	109,4 ± 3,85	+ 23,7 ± 2,46***
	контрольна (n = 15)	85, 1 ± 4,32	84,0 ± 3,86	- 0,79 ± 1,78
TXB ₂ , пг/мл	ω-3 ПНЖК (n = 21)	185,2 ± 6,11	168,7 ± 5,12	- 8,2 ± 2,08*
	Статини (n = 14)	196,7 ± 9,02	136,3 ± 9,14	- 30,24 ± 3,99***
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	187,2 ± 7,72	121,3 ± 6,21	- 34,8 ± 2,59***
	контрольна (n = 15)	194,8 ± 9,29	197,5 ± 10,09	+1,68 ± 2,37

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		до лікування	через 3 міс	
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 ± 0,1	1,2 ± 0,08	- 40,71 ± 4,36***
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 15)	2,11 ± 0,05	1,11 ± 0,04	- 46,6 ± 2,61***
	контрольна (n = 15)	2,35 ± 0,14	2,41 ± 0,16	+ 2,48 ± 1,71

Таблиця 3

Динаміка часових і спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН по завершенню призначення ω-3 ПНЖК, симвастатину та ω-3 ПНЖК з симвастатином, Δ % (M ± m)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		до лікування	через 3 міс	
SDNN, мс	ω-3 ПНЖК (n = 21)	41,5 ± 2,05	47,2 ± 1,84	+ 15,6 ± 3,54*
	Статини (n = 22)	39,6 ± 1,91	46,4 ± 1,6	+ 19,9 ± 3,48**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	40,7 ± 2,03	51,5 ± 1,87	+ 28,6 ± 3,01***
	контрольна (n = 15)	44,3 ± 3,39	42,4 ± 2,74	- 2,6 ± 2,6
RMSSD, мс	ω-3 ПНЖК (n = 21)	17,9 ± 0,82	20,8 ± 0,81	+ 17,8 ± 2,57*
	Статини (n = 22)	18,4 ± 0,81	21,96 ± 1,05	+ 19,8 ± 2,35**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	19,1 ± 0,95	22,9 ± 0,98	+ 21,3 ± 2,19**
	контрольна (n = 15)	17,1 ± 0,99	16,53 ± 0,61	- 1,0 ± 3,33
pNN50, %	ω-3 ПНЖК (n = 21)	4,01 ± 0,33	5,12 ± 0,34	+ 33,5 ± 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	+ 56,9 ± 7,65**
	контрольна (n = 15)	4,07 ± 0,44	3,67 ± 0,21	- 0,6 ± 6,92
VLF, мс ²	ω-3 ПНЖК (n = 21)	860,1 ± 35,38	968,9 ± 40,56	+ 12,99 ± 2,46
	Статини (n = 22)	822,6 ± 38,59	986,6 ± 49,38	+ 20,1 ± 2,36*
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	801,7 ± 48,73	992,7 ± 48,11	+ 25,4 ± 2,45**
	контрольна (n = 15)	826,8 ± 45,35	816,0 ± 37,51	- 0,3 ± 2,45

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		Δ %
		до лікування	через 3 міс	
LF, мс ²	ω-3 ПНЖК (n = 21)	310,1 ± 15,05	419,0 ± 13,51	+ 40,6 ± 7,39***
	Статини (n = 22)	343,2 ± 17,37	433,9 ± 19,12	+ 30,3 ± 4,6**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	325,7 ± 19,32	474,1 ± 20,4	+ 49,8 ± 6,13***
	контрольна (n = 15)	331,7 ± 20,4	325,3 ± 20,7	- 2,6 ± 2,55
HF, мс ²	ω-3 ПНЖК (n = 21)	201,4 ± 9,84	244,6 ± 7,64	+ 25,5 ± 5,88**
	Статини (n = 22)	225,9 ± 13,94	283,3 ± 14,64	+ 29 ± 4,4**
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	210,1 ± 13,09	281,9 ± 13,61	+ 37,4 ± 5,01***
	контрольна (n = 15)	203,8 ± 12,39	190,4 ± 11,89	- 6,17 ± 2,94
LF/HF	ω-3 ПНЖК (n = 21)	1,55 ± 0,04	1,72 ± 0,04	+ 12,1 ± 2,93**
	Статини (n = 22)	1,55 ± 0,05	1,56 ± 0,06	+ 2,1 ± 2,96
	ω-3 ПНЖК + статини (n = 17)	1,56 ± 0,04	1,69 ± 0,03	+ 9,4 ± 2,88*
	контрольна (n = 15)	1,63 ± 0,03	1,71 ± 0,04	+ 5,8 ± 2,34

ПНЖК сприяли збільшенню LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,01$), LF/HF ($p < 0,01$). Включення в лікувальні заходи симвастатину супроводжувалось 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 сприяла найбільш статистично значущим змінам часових і спектральних параметрів ВРС (див. табл. 3).

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, 14]. Ефекти ω-3 ПНЖК, ймовірно, обумовлені їх впливом на ІР та гомеостаз глюкози (зменшують ІР у м'язах > жировій тканині >> печінці; ймовірно при-

гнічують секрецію інсуліну; ймовірно відтермінують ЦД 2 типу; стан ліпідного обміну (зменшують ТГ, ХС ЛПНЩ у крові, збільшують ХС ЛПВЩ; помірно знижують артеріальний тиск, покращують функцію ендотелію, зменшують запалення і покращують антиоксидантний захист. Ω-3 ПНЖК (крім антиатеросклеротичного ефекту) сприяють зменшенню ризику виникнення шлуночкової аритмії, що може бути опосередковано сповільненням частоти серцевих скорочень [15, 16].

ЕТ-1 послаблює антиліполітичний ефект інсуліну шляхом зменшення експресії рецептора інсуліну, субстрата інсулінового рецептора-1 та фосфодіестерази-3В через ЕТ_В-рецепторний шлях [7]. Ці спостереження дозволяють припустити, що ЕТ-1 може бути містком між ожирінням, ІР та ССЗ. У хворих на ЦД спостерігається більш високий рівень 8-ізо-простагландину F_{2a} (8-ізо-простан), продукту неферментативної пероксидації АА та маркера ОС.

Оксидантний стрес безпосередньо впливає на реакційну здатність кров'яних пластинок, оскільки супероксид-аніони покращу-

ють внутрішньотромбоцитарне виведення Ca^{2+} після активації тромбоцитів, що сприяє посиленню агрегації тромбоцитів [7, 16].

ВИСНОВКИ

1. Включення в лікувальні заходи хворим на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН препарату ω -3 ПНЖК виявляло зменшення вмісту ТГ, сприяло статистично значущому зниженню КА, збільшенню ХС ЛПВЩ; SDNN, RMSSD, pNN50 і, в той же час, не впливало на концентрацію ЗХС і ХС ЛПНЩ.
2. Використання симвастатину супроводжувалось більш статистично значущим зменшенням ІРІ, НОМА-ІР, ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, TXB_2 , співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ і зростанням ХС ЛПВЩ, ET-1, $6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$ (порівняно із препаратом ω -3 ПНЖК); зростанням часових і спектральних параметрів ВРС.
3. Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД 2 типу з функ-

ціональною стадією КАН супроводжувалась найбільш виразними, позитивними, статистично значущими змінами показників ІР, ліпідного обміну, параметрів ендотеліальної функції, вмісту TXB_2 , співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{-ketoPGF}_{1\alpha}$; часових і спектральних параметрів ВРС.

4. 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 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
2. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, et al. *Eur J Pharmacol* 2013; 5: 1-3.
3. Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes in cardiovascular disease: A companion to braunworld's heart disease, Eds. DK. McGuire, N Marx, Amsterdam, 2015: 361-368.
4. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Efimov AS. *J NAMS Ukraine* 2011;17: 353-367.
5. DePace NI, Mears JP, Yayac M, et al. *Heart Int* 2014;9: 37-44.
6. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *World J Diabetes* 2015;6: 245-258. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.245>
7. Garcna-Sacrist6n A, Hern6ndez M, Prieto D, et al. *Br J Pharmacol* 2014;171: 5682-5695. <https://doi.org/10.1111/bph.12870>
8. Nikishin AG, Nurbaev TA, Khasanov MS, et al. *I J B M* 2014;4: 138-142.
9. Ascaso JF. *Endocrinol Nutr* 2010;57: 210-219. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.008>
10. Goit RK, Paudel BH, Khadka R, et al. *J Diabetes Investig* 2014;56: 722-727. <https://doi.org/10.1111/jdi.12238>
11. Endo J. *J Cardiol* 2016;67: 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.08.002>
12. Ewing D. *Br Med J* 1982;285: 916-918. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Exel, Kyev, 2000: 320 p.
14. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40: 1-132. <https://doi.org/10.2337/dc16-2181>
15. Serhiyenko VA. *J NAMS Ukraine* 2012;18: 205-216.
16. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *New York: Nova Science Publishers* 2017;3: 79-154.

**ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ,
СТАТИНИ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ**

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

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

75 хворих на цукровий діабет 2 типу із функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії розподіляли на чотири групи, які протягом 3 міс, окрім цукрознижувальної терапії, отримували: 1-ша група — 1 капсулу/добу ω -3 ПНЖК (n = 21); 2-га — симвастатин 20 мг/добу (n = 22); третя — 1 капсулу/добу ω -3-ПНЖК та симвастатин 10 мг/добу (n = 17); контрольну — 15 хворих, що отримували стандартну цукрознижувачу терапію. Встановлено, що ω -3 ПНЖК виявляли більш значуще, у порівнянні з симвастатином, зменшення тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності (КА) та збільшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Симвастатин сприяв більш виразному зменшенню циркулюючого інсуліну (ІРІ), інсулінової резистентності (НОМА-ІР), загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, КА, тромбоксану B_2 (ТХВ₂), ТХВ₂/6-ketoprostaglandину $F_{1\alpha}$ (6-ketoPGF_{1 α}) і зростанню ХС ЛПВЩ, ендотеліну-1 (ЕТ-1), 6-ketoPGF_{1 α} ; часових і спектральних параметрів варіабельності ритму серця (ВРС). Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину сприяла найбільш статистично значущим змінам ІРІ, НОМА-ІР, ліпідного спектру крові, ЕТ-1, ТХВ₂, ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} ; часових і спектральних параметрів ВРС.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, інсулінова резистентність, ліпіди, ендотелін-1, система простагліклін І₂-тромбоксан А₂, варіабельність ритму серця, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, статини, комбінована терапія.

**ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ,
СТАТИНЫ И ИХ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ**

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

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина
serhiyenko@gmail.com*

75 больных сахарным диабетом 2 типа с функциональной стадией кардиоваскулярной автономной нейропатии распределяли на четыре группы, которые в течение 3 мес, кроме сахароснижающей терапии, получали: 1-я группа — 1 капсулу/сутки ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) (n = 21); 2-я — симвастатин 20 мг/сут (n = 22); третья — 1 г/сут ω -3 ПНЖК и симвастатин 10 мг/сут (n = 17); контрольную — 15 больных на стандартной сахароснижающей терапии. Установлено, что ω -3 ПНЖК проявляли более значимое, по сравнению с симвастатином, уменьшение триглицеридов; коэффициента атерогенности (КА) и увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Симвастатин способствовал более выраженному уменьшению циркулирующего инсулина (ИРИ), инсулиновой резистентности (НОМА-ИР), общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, КА, тромбоксана B_2 (ТХВ₂), ТХВ₂/6-ketoprostaglandина $F_{1\alpha}$ (6-ketoPGF_{1 α}) и увеличению ХС ЛПВП, эндотелина-1 (ЭТ-1), 6-ketoPGF_{1 α} ; временных и спектральных параметров вариабельности ритма сердца (ВРС). Комбинация ω -3 ПНЖК и симвастатина способствовала наиболее статистически достоверным изменениям ИРИ, НОМА-ИР, липидного обмена, ЭТ-1, ТХВ₂, ТХВ₂/6-ketoPGF_{1 α} ; временных и спектральных параметров ВРС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиоваскулярная нейропатия, инсулиновая резистентность, липиды, эндотелин-1, система простагліклін І₂-тромбоксан А₂, варіабельність ритма серця, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, статини, комбінована терапія.

**OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS,
STATINS AND THEIR COMBINATION IN THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
WITH CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY**

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

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
serhiyenkoa@gmail.com*

75 patients with type 2 diabetes mellitus and functional stage of cardiovascular autonomic neuropathy were divided into 4 groups: patients of 1st group (n = 21) received one capsule/day of the ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) in addition to standard treatment; patients of 2nd group (n = 22) — simvastatin 20 mg/daily; patients of 3rd group (n = 17) — one capsule of the ω -3 PUFAs and simvastatin 10 mg/daily; patients of 4th group (n = 22) — control group. The duration of the study was 3 months. Administration of ω -3 PUFAs promoted to the statistically significant decrease in triglycerides, atherogenic coefficient (AC) and increase of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Prescription of simvastatin was accompanied by statistically significant decrease of circulating insulin (IRI), insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, AC, thromboxane B₂ (TXB₂), TXB₂/6-ketoprostoglandine F_{1 α} (6-ketoPGF_{1 α}) and increase of HDL-C, endothelin-1 (ET-1), 6-ketoPGF_{1 α} levels; time-domain and spectral parameters of heart rate variability (HRV). Combined administration of ω -3 PUFAs and simvastatin promoted to the most statistically significant changes of IRI, HOMA-IR, lipid profile, ET-1, TXB₂, TXB₂/6-ketoPGF_{1 α} levels; time-domain and spectral parameters of HRV.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, insulin resistance, lipids, endothelin-1, prostacyclin I₂-thromboxane A₂ system, heart rate variability, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, combined therapy.