

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; Е.А. БУТКО, к. мед. н.

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

Применение Витрум Кардио Омега-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с ишемической болезнью сердца или гиперхолестеринемией

Резюме

Застосування Вітрум Кардіо Омега-3 у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію у поєднанні з ішемічною хворобою серця або гіперхолестеринемією

В.Й. Целуйко, О.О. Бутко

У статті наведено результати дослідження з вивчення впливу додаткового призначення омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у формі препарату Вітрум Кардіо Омега-3 (виробник Юніфарм інк., США) при стабільній терапії статинами у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію у поєднанні з ішемічною хворобою серця або гіперхолестеринемією на рівень ліпідів крові, а також АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів. Згідно з отриманими результатами додатковий прийом препарату Вітрум Кардіо Омега-3 протягом 2 місяців добре переносився пацієнтами та мав мінімум побічних ефектів, чинив позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, а також виявив достовірний позитивний вплив на показники ліпідограми крові та АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, показники ліпідограми, терапія, статини, омега-3 поліненасичені жирні кислоти

Summary

Application Vitrum Cardio Omega-3 in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy in Combination with coronary Heart Disease or Hypercholesterolemia

V.Tseluyko, E. Butko

The results of studies on the effect of addition of an omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the form of the drug Vitrum Cardio Omega-3 (Unifarm inc., USA) with stable statin therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy in combination with coronary heart disease or hypercholesterolemia on blood lipids and ADP-induced platelet aggregation. According to our results supplementation drug Vitrum Cardio Omega-3 for 2 months was well tolerated by patients and had a minimum of side effects, had made positive impact on the clinical course of the disease, and also found statistically significant impact on performance lipid panel of blood and ADP-induced platelet aggregation.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, lipid panel, therapy, statins, omega-3 polyunsaturated fatty acids

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из распространенных генетически детерминированных заболеваний миокарда, которое диагностируется в случае наличия асимметричной и в некоторых случаях – симметричной гипертрофии миокарда, наблюдаемой при отсутствии какого-либо заболевания, которое могло привести к ее развитию (аортальные пороки, тяжелая артериальная гипертензия и др.). Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием диастолической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, различных аритмий, вплоть до развития внезапной сердечной смерти.

Согласно данным литературы у больных ГКМП старшей возрастной группы заболевание часто может сочетаться с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) различной тяжести. Наличие ИБС среди больных ГКМП наблюдалось в 20% случаев [1, 2]. У этих больных отмечен худший прогноз с более частым

развитием смерти от любых причин, кардиоваскулярной и внезапной смерти [2]. В Руководстве по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии Американского общества кардиологии/ Американской ассоциации кардиологов 2011 года этой проблеме посвящен целый раздел. По данным рекомендаций больным, которых беспокоят эпизоды дискомфорта в области сердца, а также у которых существует вероятность развития ИБС (наличие факторов риска), рекомендуется проводить инвазивную или неинвазивную компьютерную коронароангиографию [1]. Наличие сопутствующего стеноза эпикардиальных коронарных артерий может усугублять изначально существующую у больных ГКМП ишемию миокарда, обусловленную несоответствием потребности гипертрофированного миокарда в кислороде и его доставкой, заболеванием интрамуральных мелких сосудов сердца с утолщением меди, ухудшением коронарного кровотока в результате нарушения диастолы, а также сдавления сосудов

сердца во время систолы гипертрофированным миокардом [2–4]. Одной из причин развития ишемии миокарда у этих больных может быть также нарушение реологических свойств крови с повышением агрегации тромбоцитов [3–6].

По данным многих популяционных исследований одним из важных факторов риска развития ИБС, который можно модифицировать, является гиперлипидемия. «Золотым стандартом» лечения ИБС и коррекции дислипидемии на данный момент является терапия статинами, которая доказала значительное влияние на прогноз больных ИБС. Однако, к сожалению, не в 100% случаев удается с помощью монотерапии статинами достигнуть рекомендованных уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). В последнее время накапливается все больше данных рандомизированных международных исследований по применению высокоочищенных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у больных ИБС с целью дополнительной коррекции дислипидемии и улучшения их прогноза [7–13]. Омега-3 ПНЖК, помимо гиполипидемического действия, обладают широким спектром эффектов, оказывающих благоприятное воздействие на течение заболевания и прогноз у больных ИБС: противовоспалительным, антиаритмическим, антигипертензивным и антиагрегантным [14, 15]. Таким образом, интересным является изучение влияния омега-3 ПНЖК на клиническое течение заболевания, показатели липидов сыворотки крови, а также агрегации тромбоцитов у больных ГКМП в сочетании с ИБС или дислипидемией.

Цель исследования: изучить влияние дополнительного назначения омега-3 ПНЖК в форме препарата Витрум Кардио Омега-3 (производства Юнифарм инк., США) в дозе 1 капсула 2 раза в сутки при стабильной терапии статинами у больных гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с ИБС или гиперхолестеринемией на уровни липидов крови, а также АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины с гипертрофической кардиомиопатией в возрасте старше 18 лет;
- наличие сопутствующей верифицированной ИБС или гиперхолестеринемии (повышение ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л);
- терапия статинами и другими препаратами (в том числе антиагрегантами, сартанами, блокаторами β -адренорецепторов, антагонистами кальция и антиаритмиками) в стабильных дозах в течение не менее 1 месяца.

Критерии исключения из исследования:

- обострение хронического холецистита;
- обострение хронического панкреатита;
- обострение заболеваний гепатобилиарной системы;
- желчнокаменная болезнь;
- патологические состояния, включающие геморрагический синдром;
- повышенная чувствительность к омега-3 ПНЖК, статинам и витамину Е;
- острый период инфекционного заболевания;
- системные аутоиммунные заболевания;
- хроническая сердечная недостаточность IV ФК (по NYHA);

- злокачественные новообразования;
- период беременности и кормления грудью;
- алкогольная зависимость и наркомания.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 30 больных ГКМП в возрасте $56,9 \pm 2,16$ года, из них мужчин – 14 (47%), женщин – 16 (53%). Клиническая характеристика исследуемых больных представлена в таблице 1.

Диагноз ГКМП устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов на основании наличия по данным ЭхоКГ асимметричной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с минимальным соотношением гипертрофированного участка к задней стенке ЛЖ 1,3:1 или в случае симметричного утолщения стенок до 1,5 см и более при отсутствии тяжелых аортальных пороков и других причин, которые могли вызвать ее развитие. Диагноз сопутствующей ИБС устанавливался на основании данных коронароангиографии в случае наличия стенозирующего коронаросклероза. Обследование включало сбор анамнеза заболевания, жалоб, объективный осмотр, лабораторные методы исследования. Больным определялась липидограмма (общий холестерин – ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, холестерин липо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=30)

Показатель	Величина	
	абс.	%
Возраст, лет	56,9±2,16	
Мужчины	14	47
Женщины	16	53
ИМТ, кг/м ²	29,26±0,83	
Сопутствующая АГ	26	87
Сопутствующая ИБС	6	20
Стентирование	2	7
ПИКС	3	10
Ожирение (ИМТ ≥30)	11	37
Персистирующая ФП	5	17
Боль в области сердца	24	80
Одышка	24	80
Головокружение	9	30
Аритмия	13	43
Сердцебиение	17	57
САД, мм рт.ст.	128,5±3,21	
ДАД, мм рт.ст.	79±1,62	
ЧСС, уд./мин	63,97±2,05	
ХСН ФК I (NYHA)	5	17
ХСН ФК II (NYHA)	21	70
ХСН ФК III (NYHA)	4	13

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

протеидов очень низкой плотности – ХС ЛПОНП, ТГ и коэффициент атерогенности – КА). Уровень липидов определяли колориметрическим ферментным методом. Также определялась АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов по методу Борн с использованием в качестве индуктора 1 мкм АДФ. В агрегатограмме оценивали следующие показатели: степень агрегации (%), время агрегации (мин), наличие 2-й волны агрегации и наличие дезагрегации.

Все включенные в исследование больные получали базисную терапию как минимум в течение 1 месяца. Базисная терапия включала статины – у 100% больных, блокаторы β-адренорецепторов – 83%, сартаны – 100%, недигидропиридиновые антагонисты кальция – 20%, амиодарон – 23%, антагонисты альдостерона – 20%, ацетилсалициловую кислоту – 63%, клопидогрель – 20%, варфарин – 17%. Препарат Витрум Кардио Омега-3 назначали в дозе 1 капсула 2 раза в сутки в течение 2 месяцев. В состав 1 капсулы препарата входит эйкозапентаеновой кислоты – 300 мг, докозагексаеновой кислоты – 200 мг, таким образом, суммарная суточная доза омега-3 ПНЖК составила 1000 мг. Больные были обследованы до начала и после окончания терапии Витрум Кардио Омега-3.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Excel, а также Statistica-6 для Windows. Данные представлены в виде показателя среднего арифметического (M) ± ошибка среднего (m). Для оценки показателей в динамике лечения использовался метод непараметрической статистики для выборок с неравномерным распределением – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали расхождения показателей при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного обследования в динамике лечения препаратом Витрум Кардио Омега-3 была выявлена его хорошая переносимость. Единственным побочным явлением у одного больного было возникновение аллергического дерматита легкой степени на коже лица, которое не помешало пациенту продолжить лечение исследуемым препаратом.

По данным клинического обследования отмечалось достоверное уменьшение количества больных, которые жаловались на боль в области сердца – с 80% до 63% (p<0,05) и сердцебиение – с 57% до 40% (p<0,05). Было отмечено незначительное снижение систолического артериального давления – САТ (с 128,5±3,21 до 126,33±2,97 мм рт.ст.) и диастолического артериального давления – ДАТ (с 79±1,62 до 77,33±1,35 мм рт.ст.), однако данные изменения не были достоверными.

При оценке лабораторных методов исследования в динамике (табл. 2) по данным липидограммы отмечалось достоверное снижение уровня ХС ЛПНП – с 3,79±0,21 до 3,27±0,25 ммоль/л (p<0,05). Снизился показатель ОХС – с 5,5±0,25 до 5,11±0,28 ммоль/л и коэффициент атерогенности – с 3,84±0,27 до 3,27±0,27 ммоль/л, отмечалась также тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП – с 1,2±0,07 до 1,26±0,06 ммоль/л, однако данные изменения не достигли уровня достоверности, что, возможно, связано с недостаточной выборкой.

Таблица 2. Лабораторные показатели в динамике лечения

Показатель	До лечения	После лечения	p
Липиды			
ОХС, ммоль/л	5,5±0,25	5,11±0,28	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,07	1,26±0,06	
КА	3,84±0,27	3,27±0,27	
ТГ, ммоль/л	1,26±0,11	1,28±0,17	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,57±0,05	0,58±0,08	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,79±0,21	3,27±0,25	
Агрегация тромбоцитов			
Степень агрегации, %	63,86±2,44	60,43±2,52	<0,01
Наличие 2-й волны, n (%)	6 (20)	2 (7)	
Наличие дезагрегации, n (%)	17 (57)	20 (67)	
Время агрегации, мин	1,48±0,16	1,23±0,13	

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

По показателям агрегатограммы отмечалось достоверное снижение времени агрегации тромбоцитов – с 1,48±0,16 до 1,23±0,13 мин (p<0,01). Также положительная динамика наметилась в виде снижения степени агрегации – с 63,86±2,44% до 60,43±2,52% (p>0,05), вторая волна агрегации до лечения Витрум Кардио Омега-3 наблюдалась у 20% больных, а после лечения – у 7% (p>0,05), наличие дезагрегации наблюдалось у 57% больных до лечения и увеличилось до 67% после лечения (p>0,05).

С целью уточнения положительного действия омега-3 ПНЖК на фоне приема пациентами антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) авторами была выделена отдельная группа больных (22 человека), которая получала вышеперечисленные препараты до начала исследования в стабильной дозе в течение как минимум 1 месяца и были проанализированы показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов отдельно в этой группе. Динамика показателей в группе больных, получающих дезагреганты, была аналогичной в сравнении с основной группой обследованных. Отмечалось достоверное снижение времени агрегации – с 1,31±0,17 до 1,1±0,11 мин (p<0,05). Остальные показатели также имели тенденцию к снижению, но их динамика была недостоверной (табл. 3).

Таким образом, препарат Витрум Кардио Омега-3 в данном исследовании хорошо переносился пациентами и имел минимум побочных эффектов, положительно влиял на клиническое течение заболевания, что проявлялось в уменьшении боли в области

Таблица 3. Показатели агрегации тромбоцитов в отдельной группе больных, получающих дезагреганты

Агрегация тромбоцитов	До лечения	После лечения	p
Степень агрегации, %	62,75±2,57	59,55±2,92	<0,05
Наличие 2-й волны, n (%)	3 (14)	0 (0)	
Наличие дезагрегации, n (%)	14 (64)	16 (73)	
Время агрегации, мин	1,31±0,17	1,1±0,11	

сердца и сердццебиения, а также показал достоверное положительное влияние на показатели липидограммы крови и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Гиполипидемический эффект омега-3 ПНЖК обусловлен изменением эластических свойств мембран клеток и повышением функциональной активности мембранных рецепторов гепатоцитов, что способствует улучшению взаимодействия липопротеидов с ферментами и нормализации метаболизма ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. Антиагрегантные эффекты омега-3 ПНЖК обусловлены тем, что данные кислоты вступают в конкурентное взаимодействие с арахидоновой кислотой, встраиваясь в фосфолипиды клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток и блокируя образование провоспалительных и тромбогенных эйкозаноидов, таких как простагландины серии 2 (P_gG) – тромбоксан А₂, простаглицин (P_gI), провоспалительные лейкотриены серии 4. Вместо этого усиливается выработка противотромбогенных и противовоспалительных факторов – простагландины серии 3 (P_gE) и лейкотриены серии 5, которые обладают вазодилатирующим действием, подавляют агрегацию тромбоцитов и оказывают противовоспалительное действие, таким образом влияя на ключевые моменты патогенеза ИБС. Очевидно, благодаря этим эффектам, а также способности омега-3 ПНЖК встраиваться в фосфолипидный слой мембраны кардиомиоцитов и улучшать работу ионных каналов, что может обуславливать антиаритмический эффект, в данном исследовании было достигнуто улучшение клинического течения заболевания – уменьшение боли в области сердца и сердццебиения.

Выводы

1. Применение Витрум Кардио Омега-3 в дозе 1 г в сутки в течение 2 месяцев хорошо переносится пациентами и способствует улучшению клинического течения ГКМП в сочетании с ИБС или гиперлипидемией.
2. Добавление препарата Витрум Кардио Омега-3 по 1 капсуле 2 раза в сутки к стабильной терапии статинами в течение 2 месяцев достоверно снижает уровень ХС ЛПНП в динамике.
3. Использование Витрум Кардио Омега-3 достоверно уменьшает время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, в том числе у тех больных, которые получают базисную терапию антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель).

Список использованной литературы

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Omman SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:00-00.
2. Sorajja P, Omman SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342–8.
3. Целуйко В.И., Аль-Нахала Мухамед, Литвинова И.А., Киношенко К.Ю. Применение бетаксолола при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией // Украинский кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 106–110.
4. Целуйко В.И., Аль-Нахала Мухамед, Литвинова И.А., Киношенко К.Ю. Ишемия миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией и её медикаментозная коррекция // Серце і судини.-2003.-№1.-С.55-59.
5. Рязанов А.С., Габбасов З.А., Юренев А.П. Агрегация тромбоцитов у больных с различными формами гипертрофии левого желудочка и ее динамика при длительном наблюдении и лечении. *Терапевтический архив*, 2000, том 72, № 11, с. 50–54.
6. Рязанов А.С., Габбасов З.А., Юренев А.П. Состояние агрегации тромбоцитов у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Терапевтический архив*, 2000, том 72, № 8, с. 36-38.
7. 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 / R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1897–1903.
8. Yokoyama M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007, 369, 1090-1098.
9. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 2012;110(7):984-92.
10. Darrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, France M An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hyperlipidemia *Heart*, 2001, V85, N5, 544–548.
11. Din JN, Newby DE, Flapan AD, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease – fishing for a natural treatment *BMJ*, 2004, V328, N1, 30–35
12. Erkkila AT, Mattman NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Research*, 2006, V47, 2814–2819.
13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE et al. 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*. 2007;29(7):1354-67.
14. Doenys-Barak K, Berman S, Abu-Hamad R, Golik A, Rahimi-Levene N, Efrati S. N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(8):1139-46.
15. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(6):351-62.