

КУШНИР С.Н., СИРЕНКО Ю.Н.

Государственное учреждение ННЦ «Институт кардиологии имени академика  
Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Резюме.** **Объект исследования.** В исследование было включено 20 мужчин и женщин (средний возраст  $51,1 \pm 2,3$  года) с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) I и II стадии, которые принимали стандартную антигипертензивную терапию. Из них 9 мужчин и 11 женщин (средний возраст 51,1 года) со средним уровнем офисного артериального давления (АД)  $125,8/80,5$  мм рт.ст. и среднесуточным АД  $118,9/73,6$  мм рт.ст. Из анамнеза стало известно, что пациенты не злоупотребляли табаком, у 5 пациентов была гипертоническая болезнь 1-й ст. и у 15 пациентов — 2-й ст.; один пациент страдал сахарным диабетом. Пациенты характеризовались повышенным индексом массы тела (ИМТ).

В период скрининга определялось соответствие пациентов критериям включения в исследование. Всем пациентам в начале исследования проводили сбор анамнеза, уточняли наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и давали оценку антигипертензивной терапии. Физикальное обследование наряду с общепринятым обследованием по органам и системам включало измерение роста, веса и расчет ИМТ. Также в начале и в конце исследования оценивались данные лабораторных исследований: уровень креатинина, общего холестерина (ОХЛ), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы сыворотки крови; измеряли офисное систолическое и диастолическое АД, определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили суточное мониторирование АД, определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям эластического и мышечного типа.

К стандартной терапии был дополнительно назначен препарат Донпельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды (производства Queisser Pharma GmbH & Co. KG, Германия) по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды. В качестве стандартной терапии все больные на всем протяжении исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (берлиприл в дозе 20–40 мг/сут, пренесса 4–8 мг/сут),  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол 5–10 мг/сут, небиволол 5–10 мг/сут), блокаторы рецепторов ангиотензина II (олмесартан 20–40 мг/сут), тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид 12,5–25 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту, статины. Период наблюдения составил 6 месяцев.

**Результаты.** На фоне проводимой терапии показатели офисного и среднесуточного АД, ЧСС продолжали стабильно сохраняться в пределах целевого уровня, однако мы можем отметить продолжающееся достоверное снижение офисного систолического ( $p = 0,001$ ) и диастолического ( $p = 0,05$ ) АД. Через 6 месяцев наблюдения за пациентами мы отметили такие показатели липидограммы: уровень ОХЛ достоверно снизился на 9 % — с  $5,7$  до  $5,2$  ммоль/л ( $p = 0,03$ ), количество пациентов, у которых был уровень ОХЛ  $> 5$  ммоль/л, уменьшилось с 16 (80 %) до 11 (55 %). Уровень ТГ у пациентов был в пределах нормы, среднее значение составило  $1,3 \pm 0,1$  ммоль/л, достоверных изменений уровня ТГ не наблюдали. Нормализация уровня ЛПВП была достигнута за счет достоверного их увеличения ( $p = 0,01$ ) у 10 % пациентов, к концу исследования целевой уровень ЛПВП был достигнут у всех пациентов. Также было достигнуто достоверное ( $p = 0,02$ ) снижение ЛПНП у 4 пациентов, что составило 20 %.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение СРПВ по артериям как эластического, так и мышечного типа, но достоверное снижение было только по артериям эластического типа ( $p = 0,0096$ ). У 25,5 % (6) пациентов, у которых в начале исследования величина СРПВ была  $> 12$  м/с, наблюдалось ее снижение. Также можно отметить достоверное снижение центрального АД (цАД) на  $18,8$  мм рт.ст. ( $p = 0,00005$ ).

**Вывод.** Дополнительное назначение полиненасыщенных жирных кислот в виде омега-3 ПНЖК (1000 мг/сут) пациентам с АГ, которые находятся на постоянной антигипертензивной терапии, приводит к продолжающемуся достоверному снижению офисного систолического и диастолического АД; к положительному достоверному влиянию на липидный спектр, а также к дополнительному достоверному снижению величины СРПВ, цАД, что улучшает эластические свойства сосудистой стенки и потенциально благоприятно влияет на прогноз наших пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, полиненасыщенные жирные кислоты, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, липидный спектр.

В течение последних нескольких лет отмечается возрастание интереса к роли омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые находятся в рыбе и рыбьих жирах, в развитии атеросклероза и для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обычно понятие омега-3 ПНЖК включает эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК). Основанием для повышенного интереса к приему с пищей ЭПК и ДГК отчасти являются эпидемиологические и популяционные исследования, свидетельствующие, что повышенное потребление рыбы как источника омега-3 ПНЖК часто связано со снижением смертности (а также заболеваемости) сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Более 30 лет назад впервые было высказано предположение о том, что более низкая сердечно-сосудистая заболеваемость среди инуитов (эскимосов) может быть обусловлена большим потреблением ими рыбы по сравнению с остальными жителями Дании. Впоследствии клинические исследования подтвердили это наблюдение. А положительные эффекты стали связывать с высоким содержанием в рыбе ПНЖК, особенно омега-3. В экспериментальных исследованиях на культурах клеток и на животных (включая модели инфаркта миокарда (ИМ)) был верифицирован антиаритмический эффект омега-3 ПНЖК. Согласно результатам клинических исследований пациентов, после инфаркта миокарда можно ожидать существенного (около 40 %) снижения внезапной сердечной смерти при приеме по крайней мере 1 г/сут омега-3 ПНЖК, причем путем как потребления 2 раза в неделю рыбы в пищу, так и применения высокоочищенных препаратов омега-3 ПНЖК в капсулах. По данным крупного эпидемиологического исследования по изучению здоровья медицинских сестер в США (Nurses' Health Study), включение в рацион питания жирных пород рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее 5 раз в неделю способствует снижению развития инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) с использованием омега-3 ПНЖК продемонстрировано снижение смертности от всех причин у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе на 29 % за 2 года наблюдения. В исследовании Indian Experiment of Infarct Survival снижение кардиальной смертности — на 50 %, нефатального ИМ — на 48 %, уменьшение количества всех кардиальных эпизодов — на 40 %. В другом крупном рандомизированном исследовании с применением омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике ИБС (GISSI-Prevenzione trial) было обследовано 11 323 больных после острого инфаркта миокарда. В группе вмешательства пациентам дополнительно назначали омега-3 ПНЖК в капсулах, содержащих 850 мг комбинации ЭПК/ДГК, в группе сравнения больные получали стандартную терапию. Через 1 год наблюдения в исследуемой группе отмечено снижение на 15 % комбинированной первичной конечной точки (смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт), снижение общей

смертности на 21 % и снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 30 %. Дополнительный анализ свидетельствовал, что снижение этого показателя в группе вмешательства произошло в основном за счет уменьшения на 45 % случаев внезапной коронарной смерти, снижение показателя отмечено уже через 4 мес. после начала терапии.

Эти данные легли в основу рекомендаций Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) и Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology) по первичной и особенно вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, предусматривающих повышение потребления рыбы и/или прием 1 г/сут омега-3 ПНЖК. Незначительная частота побочных эффектов, стандартизированная дозировка, с одной стороны, и возможное высокое загрязнение рыбы ртутью — с другой, делают прием омега-3 ПНЖК в капсулах более привлекательным вариантом.

Цель нашего исследования — определение влияния дополнительного включения в стандартную базовую терапию Doppelherz® актив Омега-3 чистые сосуды у больных с артериальной гипертензией (АГ).

## Материалы и методы

В исследование было включено 20 мужчин и женщин (средний возраст  $51,1 \pm 2,3$  года) с эссенциальной артериальной гипертензией I и II стадии, которые принимали стандартную антигипертензивную терапию.

В исследование не включались пациенты, которые имели клапанные пороки сердца, сердечную недостаточность II ФК NYHA и более, страдающие хроническими неспецифическими заболеваниями легких в стадии обострения, имеющие почечную (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин) или печеночную недостаточность (повышение АЛТ, АСТ более чем в 2 раза), заболевания щитовидной железы и вторичных эндокринных органов, имеющие стеноз почечных артерий, онкологические заболевания, психические заболевания, алкогольную и наркотическую зависимость, постоянную форму фибрилляции предсердий, беременные и лактирующие, с повышенной чувствительностью к отдельным компонентам продукта.

В стандартную терапию был дополнительно назначен препарат Doppelherz® актив Омега-3 чистые сосуды (производства Queisser Pharma GmbH & Co. KG, Германия) по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды. В качестве стандартной терапии все больные на всем протяжении исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (берлиприл в дозе 20–40 мг/сут, пренесса 4–8 мг/сут),  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол 5–10 мг/сут, небиволол 5–10 мг/сут), блокаторы рецепторов ангиотензина II (олмесартан 20–40 мг/сут), тиазидный диуретик (гидрохлортиазид 12,5–25 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту, статины. Дозы препаратов не изменялись на всем протяжении наблюдения. Все больные соблюдали рекомендации по диетическому питанию: уменьшили употребление жиров животного происхождения,

калорийность пищи. Кроме этого, всем больным была рекомендована модификация образа жизни: ежедневные динамические физические нагрузки средней интенсивности длительностью 40–50 мин. Период наблюдения составил 6 месяцев.

Всем пациентам в начале исследования проводили сбор анамнеза, уточняли наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и давали оценку антигипертензивной терапии. Физикальное обследование наряду с общепринятым обследованием по органам и системам включало измерение роста, веса. В дальнейшем рассчитывали индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}).$$

Также в начале и в конце исследования оценивались данные лабораторных исследований: уровень креатинина, общего холестерина (ОХЛ), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы сыворотки крови; измеряли офисное систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили суточное мониторирование АД (СМАД), определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типа.

Офисное измерение АД осуществлялось перед приемом следующей дозы антигипертензивного препарата между 8:00–10:00 утра. АД измеряли ртутным сфигмоманометром в положении сидя три раза с интервалом 2 минуты. В протокол вносилось среднее АД. Частота сердечных сокращений определялась после второго измерения АД.

СМАД проводили на портативном аппарате АВРМ-04 («Медитек», Венгрия). Режим измерения устанавливали в дневное время — каждые 15 минут, ночью (22:00–6:00) — каждые 30 минут [8, 9]. Больные вели обычный образ жизни, выполняли обычные физические и психоэмоциональные нагрузки [8, 9].

Биохимические анализы выполнялись на автоматическом фотометре Livia (Cormay, Польша) в государственном учреждении ННЦ «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско» НАМН Украины.

СРПВ определяли с помощью аппарата Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралия), соединенного с персональным компьютером, который позволяет определять анализ формы пульсовой волны и СРПВ по артериям эластического и мышечного типа. Пьезодатчики устанавливали на a.carotis dexter, a.femoralis dexter, a.radialis dexter под визуальным (на мониторе) и автоматическим контролем качества сигнала, который осуществлялся благодаря программному обеспечению прибора. Кратчайшее расстояние между датчиками измеряли с помощью сантиметровой ленты. Время запаздывания пульсовой волны, СРПВ и центральное АД (цАД) определяли автоматически с помощью программного обеспечения прибора после введения величины расстояния между датчиками. ЦАД определяли расчетным методом с помощью программного обеспечения

прибора на основе АД на плечевой артерии и формы полученной пульсовой волны в восходящей аорте (формула определена изготовителем). Кроме того, при анализе систолической части кривой также определяли индекс прироста (Alx) и время изгнания (ED). Индекс прироста определяли как разницу между вторым и первым систолическим пиком кривой пульсовой волны к пульсовому АД (ПАД), в %. Время изгнания определяется (%) как соотношение между длительностью систолы и общим периодом «систола + диастола».

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере после образования баз данных в системе Microsoft Excel. Средние показатели обследованных пациентов определяли с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel.

## Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Как видим, в исследование было включено 20 пациентов, которые находились на постоянной антигипертензивной терапии. Из них 9 мужчин и 11 женщин (средний возраст 51,1 года) со средним уровнем офисного АД 125,8/80,5 мм рт.ст. и среднесуточным АД 118,9/73,6 мм рт.ст. Из анамнеза стало известно, что пациенты не злоупотребляли табаком, у 5 пациентов была гипертоническая болезнь (ГБ) 1-й ст. и у 15 пациентов — 2-й ст.; один пациент страдал сахарным диабетом. Пациенты характеризовались повышенным индексом массы тела, у 12 пациентов (60 %) он был больше 25 кг/м<sup>2</sup>, у 5 из них — больше 30 кг/м<sup>2</sup>.

У 80 % (16) пациентов был повышен уровень ОХЛ, при этом пациенты получали постоянную терапию статинами (чаще аторвастатин). В среднем уровень ТГ в крови у пациентов был в пределах нормы, среднее значение составило  $1,3 \pm 0,1$  ммоль/л, но у 5 (25 %) пациентов уровень ТГ был больше 1,7 ммоль/л. При дальнейшем изучении липидограммы мы выявили, что только у 2 пациентов уровень ЛПВП был меньше 1–1,3 ммоль/л, что составило 10 % от количества исследуемых пациентов. Что касается уровня ЛПНП, то мы выявили 15 (75 %) пациентов, у которых он был больше 3 ммоль/л, индекс атерогенности (ИА) в среднем составил 3,1, при этом только у 8 (40 %) он был больше 3.

Средняя величина СРПВэ у пациентов составила  $10,6 \pm 0,5$  м/с, величина СРПВм —  $9,7 \pm 0,3$  м/с на фоне стабильной постоянной антигипертензивной терапии (АГТ). И только у 5 (25 %) пациентов величина СРПВэ была выше 12 м/с. Мы знаем, что СРПВ при АГ — независимый фактор риска развития кардиоваскулярной и общей смерти. Увеличение СРПВ по артериям эластического типа на 5 м/с приводит к увеличению риска общей смерти в 1,34 раза, а сердечно-сосудистой смерти — в 1,51 раза [16–24]. Однако мы можем отметить, что увеличение величины СРПВ на 5 м/с — это достаточно высокое увеличение, так как известно, что у здоровых людей в возрасте от 24 до 62 лет величина СРПВ колеблется в пределах от 6 до 10 м/с [80]. При этом наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается

у пациентов с величиной более 12 и 20 м/с, что говорит о поражении сосудов как органа-мишени [17, 18, 22, 25].

В данном исследовании все пациенты получали антигипертензивную терапию. Как отмечалось выше, среднее значение среднесуточного АД составило 118,9/73,6 мм рт.ст., что соответствует целевым уровням АД, поэтому коррекция терапии пациентам не проводилась. Детальное изучение ранее назначенной терапии выявило: монотерапию получали 10 (50 %) пациентов, комбинированную (2 препарата) терапию — 10 (50 %) пациентов. Самым назначаемым препаратом как в качестве монотерапии, так и в ком-

бинации был иАПФ (10 пациентов), на втором месте —  $\beta$ -адреноблокатор (7 пациентов). Статины получали все 20 пациентов, антитромбоцитарные препараты — 18 пациентов.

За 6 месяцев наблюдения мы не отметили у пациентов снижения массы тела, несмотря на данные рекомендации по модификации образа жизни, поэтому ИМТ остался прежним — 27,9 кг/м<sup>2</sup>.

Как видно из табл. 2, показатели как офисного, так и среднесуточного АД, ЧСС продолжали стабильно сохраняться в пределах целевого уровня, что не требовало дополнительной коррекции терапии. Однако мы можем отметить продолжающееся достоверное сни-

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование**

| Показатель                                            | Величина показателя (М ± m) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Мужчины/женщины, n (%)                                | 9 (45)/11 (55)              |
| Возраст, лет                                          | 51,1 ± 2,3                  |
| ГБ 1-й/2-й ст., n (%)                                 | 5 (15)                      |
| Офисное САД на момент обращения, мм рт.ст.            | 125,8 ± 3,4                 |
| Офисное ДАД на момент обращения, мм рт.ст.            | 80,5 ± 2,1                  |
| Офисная ЧСС в 1 мин                                   | 71,1 ± 0,8                  |
| Среднее 24-часовое САД на момент обращения, мм рт.ст. | 118,9 ± 2,0                 |
| Среднее 24-часовое ДАД на момент обращения, мм рт.ст. | 73,6 ± 1,8                  |
| Средняя 24-часовая ЧСС на момент обращения в 1 мин    | 70,4 ± 1,6                  |
| СРПВэ, м/с                                            | 10,6 ± 0,5                  |
| СРПВм, м/с                                            | 9,8 ± 0,3                   |
| ЦАД, мм рт.ст.                                        | 128,2 ± 4,1                 |
| AIx, %                                                | 23,2 ± 2,3                  |
| ED, %                                                 | 35,2 ± 0,8                  |
| SEVR, %                                               | 161,3 ± 6,4                 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                | 27,9 ± 1,0                  |
| Уровень общего холестерина, ммоль/л                   | 5,7 ± 0,2                   |
| Уровень ЛПВП < 1,0 у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин  | 1,4 ± 0,1                   |
| Уровень ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л                            | 3,6 ± 0,2                   |
| Уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л                   | 1,3 ± 0,1                   |
| Уровень глюкозы, ммоль/л                              | 5,6 ± 0,4                   |
| Сахарный диабет, n                                    | 1                           |
| Липидоснижающая терапия, n (%)                        | 20 (100)                    |
| Антитромбоцитарная терапия, n                         | 18                          |
| Другая терапия, n (%)                                 | 20 (100)                    |
| иАПФ                                                  | 10 (50)                     |
| берлиприл                                             | 7                           |
| пренесса                                              | 3                           |
| $\beta$ -адреноблокатор                               | 7                           |
| бисопролол                                            | 2                           |
| небилет                                               | 5                           |
| БАР — кардосал                                        | 3                           |
| Тиазидоподобные диуретики                             | 10                          |
| Характер терапии, n (%)                               |                             |
| Монотерапия                                           | 10 (50)                     |
| Комбинированная, в т.ч. 2 препарата                   | 10 (50)                     |

**Таблица 2. Эффективность приема препарата омега-3 ПНЖК у обследованных больных**

| Показатель                                            | Исходная величина показателя (М ± m) | Величина показателя (М ± m) через 6 месяцев |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| Уровень общего холестерина, ммоль/л                   | 5,7 ± 0,2                            | 5,2 ± 0,2*                                  |
| Уровень триглицеридов, ммоль/л                        | 1,3 ± 0,1                            | 1,4 ± 0,1                                   |
| Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л                              | 1,4 ± 0,1                            | 1,50 ± 0,03*                                |
| Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л                              | 3,6 ± 0,2                            | 3,1 ± 0,2*                                  |
| Уровень ХС ЛПОНП, ммоль/л                             | 0,6 ± 0,1                            | 0,7 ± 0,1                                   |
| Индекс атерогенности                                  | 3,1 ± 0,1                            | 2,8 ± 0,2                                   |
| Уровень креатинина, ммоль/л                           | 87,1 ± 3,2                           | 92,7 ± 3,4                                  |
| Уровень глюкозы, ммоль/л                              | 5,6 ± 0,4                            | 5,2 ± 0,2                                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                | 27,9 ± 1,0                           | 27,9 ± 1,0                                  |
| Офисное САД на момент обращения, мм рт.ст.            | 125,8 ± 3,4                          | 113,3 ± 1,9*                                |
| Офисное ДАД на момент обращения, мм рт.ст.            | 80,5 ± 2,1                           | 76,5 ± 1,2*                                 |
| Офисная ЧСС в 1 мин                                   | 71,1 ± 0,8                           | 66,1 ± 2,3                                  |
| Среднее 24-часовое САД на момент обращения, мм рт.ст. | 118,9 ± 2,0                          | 118,4 ± 2,0                                 |
| Среднее 24-часовое ДАД на момент обращения, мм рт.ст. | 73,6 ± 1,8                           | 72,6 ± 1,8                                  |
| Средняя 24-часовая ЧСС на момент обращения в 1 мин    | 70,4 ± 1,6                           | 68,9 ± 2,3                                  |
| СРПВэ, м/с                                            | 10,6 ± 0,5                           | 9,4 ± 0,3*                                  |
| СРПВм, м/с                                            | 9,8 ± 0,3                            | 9,5 ± 0,3                                   |
| ЦАД, мм рт.ст.                                        | 128,2 ± 4,1                          | 109,3 ± 2,1*                                |
| Alx                                                   | 23,2 ± 2,3                           | 21,4 ± 2,4                                  |
| ED                                                    | 35,2 ± 0,8                           | 33,8 ± 0,8                                  |
| SEVR                                                  | 161,3 ± 6,4                          | 175,5 ± 8,3                                 |

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  в сравнении с началом исследования.

жение офисного как систолического ( $p = 0,001$ ), так и диастолического ( $p = 0,05$ ) АД. Эти данные можно объяснить тем, что омега-3 ПНЖК оказывают антигипертензивный эффект, проявления которого зависят от первоначальной выраженности гипертензии. Еще в 1993 году М.С. Morris и соавторы опубликовали результаты метаанализа, согласно которым у лиц с гипертензией, получавших омега-3 ПНЖК по 5,6 г/сут, АД достоверно снижалось: систолическое — в среднем на 3,4 мм рт.ст., диастолическое — на 2 мм рт.ст. По результатам еще одного метаанализа, проведенного L.J. Appel и соавторами, в котором рассматривалось влияние ежедневного употребления 3 г омега-3 ПНЖК на АД у лиц с гипертензией, не получавших антигипертензивной терапии, применение омега-3 ПНЖК привело к достоверному снижению систолического АД на 5,5 мм рт.ст., диастолического — на 3,5 мм рт.ст.

За период наблюдения мы не отметили достоверных изменений уровня креатинина и глюкозы в сыворотке крови.

У исследуемых пациентов через 6 месяцев наблюдения уровень ОХЛ достоверно снизился на 9 % — до 5,2 ммоль/л ( $p = 0,03$ ) (все пациенты принимали липидоснижающую терапию, коррекция терапии не проводилась). Количество пациентов, у которых был уровень ОХЛ  $> 5$  ммоль/л, уменьшилось с 16 (80 %) до 11 (55 %),

а количество пациентов с уровнем ОХЛ  $< 5$  ммоль/л увеличилось с 4 (20 %) до 9 (45 %). Данные представлены в табл. 3. Как упоминалось выше, уровень ТГ у пациентов был в пределах нормы, среднее значение составило  $1,3 \pm 0,1$  ммоль/л, достоверных изменений уровня ТГ не наблюдали. При детальном анализе у тех пациентов, у которых уровень ТГ был  $> 1,7$  ммоль/л, только у одного наблюдалось недостоверное его снижение, а у остальных 4 — повышение, что может быть связано с несоблюдением рекомендаций о правильном питании (со слов пациентов). Нормализация уровня ЛПВП была достигнута за счет достоверного их увеличения ( $p = 0,01$ ) у 10 % пациентов, к концу исследования целевой уровень ЛПВП был достигнут у всех пациентов. Также было достигнуто достоверное ( $p = 0,02$ ) снижение ЛПНП у 4 пациентов, что составило 20 %, индекс атерогенности также снизился, но недостоверно. Наши данные сопоставимы с крупными исследованиями, посвященными изучению таких показателей, а именно: JELIS, 2007 г. — показано снижение частоты возникновения нестабильной стенокардии и нефатальных кардиоваскулярных событий на 15 %; GISSI, 2006 г. — значительное снижение общей смертности на 21 %, внезапной коронарной смерти — на 45 %; DART — снижение общей смертности на 29 %, уменьшение количества случаев фатального ИМ на 27 %.

Таблица 3. Динамика показателей на фоне лечения

| Показатель                                      | В начале исследования | В конце исследования |
|-------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                          | 27,9 ± 1,0            | 27,9 ± 1,0           |
| ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n                  | 8                     | 8                    |
| ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> , n                  | 12                    | 12                   |
| ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , n                  | 5                     | 5                    |
| ОХЛ, ммоль/л                                    | 5,7 ± 0,2             | 5,2 ± 0,2            |
| ОХЛ < 5 ммоль/л, n (%)                          | 4 (20)                | 9 (45)               |
| ОХЛ > 5 ммоль/л, n (%)                          | 16 (80)               | 11 (55)              |
| ТГ, ммоль/л                                     | 1,3 ± 0,1             | 1,4 ± 0,1            |
| ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)                         | 5 (25)                | 5 (25)               |
| ЛПВП, ммоль/л                                   | 1,4 ± 0,1             | 1,50 ± 0,03          |
| ЛПВП < 1,0 у муж. и < 1,3 ммоль/л у жен., n (%) | 2 (10)                | 0 (0)                |
| ЛПНП > 2,6 ммоль/л                              | 3,6 ± 0,2             | 3,1 ± 0,2            |
| ЛПНП < 3 ммоль/л, n (%)                         | 5 (25)                | 9 (45)               |
| ЛПНП > 3 ммоль/л, n (%)                         | 15 (75)               | 11 (55)              |
| ИА                                              | 3,1 ± 0,1             | 2,8 ± 0,2            |
| ИА < 3, n (%)                                   | 12 (60)               | 15 (75)              |
| ИА > 3, n (%)                                   | 8 (40)                | 5 (25)               |

Основная функция омега-3 ПНЖК при дислипидемии — гиполипидемическая — выражается в снижении синтеза ТГ и их транспортного белка аполипопротеина В в печени, а также в усилении экскреции ХС вообще и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в частности.

Отсутствие достоверного влияния на уровень ТГ в нашем исследовании может объясняться, с одной стороны, исходно нормальным их уровнем в исследуемой группе. С другой стороны, для коррекции гипертриглицеридемии используют более высокие дозы ПНЖК — 3–4 г/сут и этот эффект напрямую зависит от дозы [26].

Таким образом, в ходе проведения исследования мы подтвердили положительный достоверный результат воздействия омега-3 ПНЖК на липидный спектр у гипертензивных пациентов, которые принимали стабильную АГТ и статины.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение СРПВ как по артериям эластического, так и мышечного типа, но достоверное снижение было только по артериям эластического типа ( $p = 0,0096$ ). У 25,5 % (6) пациентов, у которых в начале исследования величина СРПВ была > 12 м/с, наблюдалось ее снижение. Также можно отметить достоверное снижение цАД на 18,8 мм рт.ст. ( $p = 0,00005$ ), что благоприятно влияет на прогноз наших пациентов, нежели чем уменьшение уровня АД, измеренного на плечевой артерии. Данные крупных клинических исследований (CAFE, SHS, SAFIRE) указывают, что именно цПАД и цАД являются независимыми предикторами возникновения кардиоваскулярных событий. Показатели индекса прироста  $Alx$  и времени изгнания ED также уменьшились, но недостоверно.

Таблица 4. Динамика величины СРПВ

| Показатель            | В начале исследования | В конце исследования                            |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| СРПВэ, м/с            | 10,6 ± 0,5            | 9,4 ± 0,3<br>$p = 0,0096$ ; $\Delta = -1,2$     |
| СРПВм, м/с            | 9,8 ± 0,3             | 9,5 ± 0,3<br>$p = 0,2$ ; $\Delta = -0,2$        |
| СРПВэ > 12 м/с, n (%) | 5 (25)                | 0 (0)                                           |
| СРПВм > 12 м/с, n (%) | 1 (0,5)               | 0 (0)                                           |
| ЦАД, %                | 128,2 ± 4,1           | 109,3 ± 2,1<br>$p = 0,00005$ ; $\Delta = -18,8$ |
| $Alx$ , %             | 23,2 ± 2,3            | 21,4 ± 2,4<br>$p = 0,140$ ; $\Delta = -1,7$     |
| ED, %                 | 35,2 ± 0,8            | 33,8 ± 0,8<br>$p = 0,105$ ; $\Delta = -1,4$     |

Таким образом, дополнительное назначение омега-3 ПНЖК пациентам, которые находятся на постоянной эффективной АГТ, приводит к дополнительному достоверному снижению величины СРПВ, цАД, что улучшает эластические свойства сосудистой стенки и, возможно, благоприятно влияет на прогноз наших пациентов.

### Выводы

1. Дополнительное назначение омега-3 ПНЖК пациентам с АГ, которые находятся на постоянной антигипертензивной терапии, приводит к продолжающемуся достоверному снижению офисного как систолического ( $p = 0,001$ ), так и диастолического ( $p = 0,05$ ) АД.

2. В ходе проведения исследования мы подтвердили положительный достоверный результат воздействия омега-3 ПНЖК на липидный спектр у гипертензивных пациентов, которые принимали стабильную АГТ и статины.

3. Дополнительное назначение омега-3 ПНЖК пациентам, которые находятся на постоянной эффективной АГТ, приводит к дополнительному достоверному снижению величины СРПВ, цАД, что улучшает эластические свойства сосудистой стенки и потенциально благоприятно влияет на прогноз наших пациентов.

### Список литературы

1. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України (проект). — К., 2011. — 48 с.
2. Сиренко Ю.Н. Некоторые аспекты применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Український медичний часопис. — 2012. — № 1(87).
3. Curb J.D., Ueshima H., Rodriguez B.L. et al. Differences in lipoprotein particle subclass distribution for Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan: the INTERLIPID study // J. Clin. Lipidol. — 2011. — 5(1). — 30-36.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. — 2011. — 32(14). — 1769-1818.
5. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P. et al. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2008. — 372(9645). — 1223-1230.
6. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Circulation. — 2002. — 106(21). — 2747-2757.
7. Marchioli R., Levantesi G., Macchia A. et al. Antiarrhythmic mechanisms of  $\omega$ -3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial // J. Membr. Biol. — 2005. — 206(2). — 117-128.
8. Meldrum D.R., Gambone J.C., Morris M.A. et al. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health // Int. J. Impot. Res. — 2011, Nov. — 10 [Epub ahead of print].
9. Musa-Veloso K., Binns M.A., Kocenas A. et al. Impact of low v. moderate intakes of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids on risk of coronary heart disease // Br. J. Nutr. — 2011. — 106(8). — 1129-1141.
10. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study // Circulation. — 2011. — 124(10). — 1100-1116.
11. Pase M.P., Grima N.A., Sarris J. Do long-chain  $\omega$ -3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials // Br. J. Nutr. — 2011. — 106(7). — 974-980.
12. Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) // Atherosclerosis. — 2008. — 200(1). — 135-140.
13. Verboom C.N., Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction // Herz. — 2006. — 31 (Suppl. 3). — 49-59.
14. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis // Lancet. — 2007. — 369(9567). — 1090-1098.
15. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. — N.-Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.
16. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
17. Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P. 1111-1117.
18. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 938-942.
19. Blacher J., Pannier B., Guerin A.P. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease // Hypertension. — 1998. — Vol. 32. — P. 570-574.
20. Davies J., Struthers A. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 463-472.
21. Mackenzie I., McEniery C., Dhakam Z. et al. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 409-413.
22. Safar M., Levy B., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2864-2869.
23. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 735-738.
24. Sutton-Tyrrell K., Mackey R.H., Holubkov R. et al. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. 463-468.
25. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection // Medicographia. — 2005. — Vol. 27. — P. 144-147.
26. Weber P., Roederstorff D. Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids — a review // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — 10. — Vol. 1. — P. 28-37.

Получено 27.08.12 □

*Кушнір С.М., Сіренко Ю.М.**Державна установа**ННЦ «Інститут кардіології**імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України,**м. Київ**Kushnir S.N., Sirenko Yu.N.**State Institution of National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician**N.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine***ВПЛИВ ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ  
КИСЛОТ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ СУДИН  
У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Резюме.** Об'єкт дослідження. У дослідження було включено 20 чоловіків і жінок (середній вік  $51,1 \pm 2,3$  року) з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) I і II стадії, які приймали стандартну антигіпертензивну терапію. Серед них 9 чоловіків і 11 жінок (середній вік  $51,1$  року) із середнім рівнем офісного артеріального тиску (АТ)  $125,8/80,5$  мм рт.ст. і середньодобовим АТ  $118,9/73,6$  мм рт.ст. З анамнезу стало відомо, що пацієнти не зловживали тютюном, у 5 пацієнтів була гіпертонічна хвороба I-ї ст. і у 15 пацієнтів — 2-ї ст.; один пацієнт страждав від цукрового діабету. Пацієнти характеризувалися підвищеним індексом маси тіла (ІМТ).

У період скринінгу визначалась відповідність пацієнтів критеріям включення у дослідження. Усім пацієнтам на початку дослідження проводили збір анамнезу, уточнювали наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю) і давали оцінку антигіпертензивної терапії. Фізикальне обстеження поряд із загальноприйнятим обстеженням по органах і системах включало вимірювання зросту, маси тіла і розрахунок ІМТ. Також на початку і в кінці дослідження оцінювалися дані лабораторних досліджень: рівень креатиніну, загального холестерину (ЗХЛ), холестерину ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) і глюкози сироватки крові; вимірювали офісний систолічний та діастолічний АТ, визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), проводили добове моніторування АТ, визначали швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) по артеріях еластичного і м'язового типу.

До стандартної терапії був додатково призначений препарат Doppelherz® актив Омега-3 чисті судини (виробництва Queisser Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина) по 1 капсулі 1 раз на добу під час їжі. Як стандартну терапію усі хворі протягом усього дослідження отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (берліпріл у дозі 20–40 мг/добу, пренесса 4–8 мг/добу),  $\beta$ -адреноблокатори (біспролол 5–10 мг/добу, небіволл 5–10 мг/добу), блокатори рецепторів ангіотензину II (олмесартан 20–40 мг/добу), тiazидний діуретик (гідрохлортiazид 12,5–25 мг/добу), ацетилсаліцилову кислоту, статини. Період спостереження становив 6 місяців.

**Результати.** На тлі проведеної терапії показники офісного та середньодобового АТ, ЧСС продовжували стабільно зберігатися в межах цільового рівня, однак офісний систолічний ( $p = 0,001$ ) та діастолічний ( $p = 0,05$ ) АТ продовжував достовірно знижуватись.

Через 6 місяців спостереження за пацієнтами ми відзначили такі показники ліпідограми: рівень ЗХЛ достовірно знизився на 9 % — з  $5,7$  до  $5,2$  ммоль/л ( $p = 0,03$ ), кількість пацієнтів, у яких був рівень ЗХЛ  $> 5$  ммоль/л, зменшилася з 16 (80 %) до 11 (55 %). Рівень ТГ у пацієнтів був у межах норми, середнє значення становило  $1,3 \pm 0,1$  ммоль/л, достовірних змін рівня ТГ не спостерігали. Нормалізація рівня ЛПВЩ була досягнута за рахунок достовірного

**EFFECT OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON FUNCTIONAL  
PROPERTIES OF BLOOD VESSELS IN PATIENTS WITH  
HYPERTENSION**

**Summary.** The object of the study. The study included 20 men and women (average age  $51.1 \pm 2.3$  years) with stages 1 and 2 essential hypertension (HT) receiving standard antihypertensive therapy. 9 men and 11 women (mean age 51.1 years) had mean office BP  $125.8/80.5$  mmHg and mean ambulatory BP  $118.9/73.6$  mmHg. Patients didn't smoke, 5 patients had stage 1 hypertension, 15 patients — stage 2 hypertension; one patient suffered from diabetes mellitus. Patients had an increased body mass index (BMI).

During the screening period we evaluated patients' compliance for being included in the study. At the baseline we gathered data of medical history, refined presence of bad habits (smoking, alcohol in taking) and evaluated theirs antihypertensive therapy. We performed physical examination as well as routine examination of different systems, such as measurement of height, weight and calculation of body mass index (BMI). Also we evaluated laboratory data at baseline and in the end of a study, such as serum creatinine, total cholesterol (OHL), LDL cholesterol (LDL) and high density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), and serum glucose, measured office systolic and diastolic blood pressure (BP), measured heart rate (HR), held BP monitoring (ABPM), measured pulse wave velocity (PWV) in the arteries elastic (PWVe) and muscle (PWVm) type.

Doppelherz® aktiv Omega-3 clean vessels production of Queisser Pharma GmbH & Co. KG (Germany), 1 capsule/day during meal was added to a standard antihypertensive treatment. Standard therapy for all patients in this study included angiotensin-converting enzyme (berlipril dose of 20–40 mg/day, prenessa 4–8 mg/day),  $\beta$ -blockers (bisoprolol 5–10 mg/day, nebivolol 5–10 mg/day), angiotensin II receptor blockers (olmesartan 20–40 mg/day), thiazide diuretics (hydrochlorothiazide 12.5–25 mg/day), aspirin, statins. 6 months of follow-up period.

**Results.** Office BP and ambulatory BP, heart rate was still with in the target level due to this therapy, however there was a significant reduction in of face systolic ( $p = 0.001$ ) and diastolic ( $p = 0.05$ ) blood pressure.

After 6 months of follow-up period we indicated such lipidogram changes: cholesterol level significantly decreased by 9 % from  $5.7$  to  $5.2$  mmol/l ( $p = 0.03$ ), number of patients with cholesterol level  $> 5$  mmol/l decreased from 16 (80 %) to 11 (55 %). TG levels were normal, the average value was  $1.3 \pm 0.1$  mmol/l and there were no significant changes in triglycerides. Normal levels of HDL cholesterol were achieved through the significant increase ( $p = 0.01$ ) in 10 % in the end

їх збільшення ( $p = 0,01$ ) у 10 % пацієнтів, до кінця дослідження цільовий рівень ЛПВЩ був досягнутий у всіх пацієнтів. Також було досягнуто достовірне ( $p = 0,02$ ) зниження ЛПНЩ у 4 пацієнтів, що склало 20 %.

У всіх пацієнтів, включених у дослідження, спостерігалася зниження ШППХ як по артеріях еластичного, так і м'язового типу, але достовірне зниження було тільки по артеріях еластичного типу ( $p = 0,0096$ ). У 25,5 % (6) пацієнтів, у яких на початку дослідження величина ШРПХ була  $> 12$  м/с, спостерігалася її зниження. Також можна відзначити достовірне зниження центрального АТ (цАТ) на 18,8 мм рт.ст. ( $p = 0,00005$ ).

**Висновок.** Додаткове призначення поліненасичених жирних кислот у вигляді омега-3 ПНЖК (1000 мг/добу) пацієнтам з АГ, які знаходяться на постійній антигіпертензивній терапії, призводить до додаткового достовірного зниження офісного систолічного і діастолічного АТ; до позитивної достовірної нормалізації ліпідного спектра, а також до додаткового достовірного зниження величини ШППХ, цАТ, що покращує еластичні властивості судинної стінки і потенційно добре впливає на прогноз наших пацієнтів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, поліненасичені жирні кислоти, швидкість поширення пульсової хвилі, центральний артеріальний тиск, ліпідний спектр.

of this study and all patients achieved target levels of HDL cholesterol. There was also significant ( $p = 0.02$ ) reduction of LDL cholesterol in 4 patients, which accounts 20 %.

It was found a decrease in PWV for the elastic and muscular type arteries, but a significant decrease was only for the elastic type arteries ( $p = 0.0096$ ). It was observed in the 25.5 % (6) patients with baseline PWV  $> 12$  m/s this valued lined. There was also a significant decrease of CBP about 18.8 mmHg ( $p = 0.00005$ ).

**Conclusion.** An adjuvant treatment with polyunsaturated fatty acids of Omega 3 fatty acids (1000 mg/day) in patients with hypertension during their permanent antihypertensive treatment leads to the significant reduction in office systolic and diastolic blood pressure, significant positive results of the lipid spectrum as well as further significant decrease in PWV values, CAP, which him proves the elastic properties of the vascular wall and to the potential benefits for the prognosis.

**Key words:** hypertension, fatty acids, pulse wave velocity, central blood pressure, lipid profile.