

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК[616.12-005.4+616.12-008.331.1]-084-085(043.3)

Грего Анна Вікторівна

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
ГПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ ТА СТАТИНАМИ
В КОМБІНАЦІЇ З ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИМИ ЖИРНИМИ
КИСЛОТАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З
СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ
СУМСЬКОГО РЕГІОНУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

завідувач кафедру сімейної

медицини з курсом ендокринології

Попов Сергій Віталійович

СУМИ 2011

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	3	
Вступ.....	4	
Розділ 1. Огляд літератури		
1.1 Сучасний погляд на патогенез ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.....	10	
1.2 Сучасні напрямки в лікуванні ІХС та АГ.....	20	
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження		
2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	29	
2.2 Методи дослідження.....	34	
Розділ 3. Результати власних досліджень		
3.1 Особливості клініко-лабораторних даних пацієнтів.....	38	
3.2 Динаміка показників в досліджуваних групах під впливом лікування.....	44	
Розділ 4. Аналіз та обговорення отриманих результатів.....		51
Висновки.....	60	
Практичні рекомендації.....	61	
Список використаних джерел.....	62	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ССЗ □ серцево-судинні захворювання
- ІХС □ ішемічна хвороба серця
- АГ □ артеріальна гіпертензія
- АТ □ артеріальний тиск
- ФР □ фактори ризику
- ЖК □ жирні кислоти
- ПНЖК □ поліненасичені жирні кислоти
- ДГК □ докозагексаєнова кислота
- ЕПК □ ейкозапентаєнова кислота
- ДЛП □ дисліпопротеїнемія
- ЛП □ ліпопротеїни
- ФЛ □ фосфоліпіди
- ХС □ холестерин
- ЛПНЩ □ ліпопротеїни низької щільності
- ЛПДНЩ □ ліпопротеїни дуже низької щільності
- ЛППЩ □ ліпопротеїни проміжної щільності
- ЛПВЩ □ ліпопротеїни високої щільності
- ТГ □ тригліцериди
- КА □ коефіцієнт атерогенності

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ

Найбільш актуальною проблемою охорони здоров'я України є профілактика та лікування серцево-судинних захворювань, оскільки саме вони в найбільшій мірі визначають смертність населення. Причому показники передчасної смертності від захворювань системи кровообігу в Україні одні з найвищих в Європейському регіоні. Найбільший внесок у рівень смертності від ішемічної хвороби серця та судинних уражень головного мозку належить таким факторам, як систолічний артеріальний тиск (50 %) і куріння (48 %), дещо менше значення мають діастолічний артеріальний тиск (31 %), рівень холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (відповідно 21 і 32 %). В 99 % випадків ІХС обумовлена атеросклерозом вінцевих артерій [1,2,5].

XX сторіччя ознаменувалося агресивним пандемічним перебігом атеросклерозу, притаманному всьому людству. Атеросклероз і надалі залишається основною причиною смерті та інвалідності в розвинених країнах світу, недооцінка такої ситуації в Україні потребує поглиблення національних програм, стратегії і тактики, що направлені на збільшення строків життя населення, які, навпаки, скорочувалися в останні роки. Серед цих програм значну долю повинні складати гіполіпідемічні напрямки лікування, які б відповідали міжнародним вимогам та стандартам. В країнах Європи частота використання гіполіпідемічної терапії досягає 37% (Швеція) – 91% (Італія). В той же час, медикаментозна профілактика та лікування серцево-судинних захворювань в Україні шляхом впровадження гіполіпідемічних препаратів зазнає труднощів. Міжнародні рекомендації охоплюють нові підходи до комплексних програм лікування, які б оцінювали і персональні фактори ризику, і індивідуальні патогенетичні ланцюги хвороби з відповідними програмами терапевтичних заходів. В Україні залишаються нез'ясованими ефективність та безпека фармакотерапії статинами атеросклерозу в

залежності від віку, статі, спадковості, клінічних варіантів дисліпідемій та факторів ризику несприятливого способу життя [2,5,108,112].

Оптимізація гіполіпідемічної терапії може досягатися трьома шляхами: збільшенням доз статинів, що може супроводжуватися ризиком їх токсичності; використанням нових препаратів цієї групи, але це підвищує економічні витрати пацієнтів і, нарешті, застосуванням комплексної фармакотерапії препаратами із різними механізмами дії. Багатофакторний патогенез атеросклерозу спонукає до необхідності охопити фармакологічними впливами найбільшу кількість патогенетичних ланцюжків. Такими напрямками вважають корекцію не тільки найбільш атерогенних фракцій ліпідів крові – підвищеного рівня загального холестерину (ХС) та ХС-ЛПНЩ, але й пошуки, спрямовані на оптимізацію спектру жирних кислот крові, особливо, класу омега-3. В багатьох дослідженнях вказується на протизапальну, антитромбоцитарну та антиаритмогенну дію омега-3 ПНЖК, їх сприятливий вплив на ліпідний спектр крові, здатність покращувати функцію ендотелію та перешкоджати розвитку ефектів ендогенних вазоконстрикторів [8,22,70,72]. Поряд з позитивним впливом омега-3 ПНЖК при ІХС існують дані про гіпотензивні ефекти ЕПК та ДГК при артеріальній гіпертензії. Аналіз гіполіпідемічної ефективності та безпеки препаратів ПНЖК в Україні обмежений, крім того, їх співставлення або сумісна терапія зі статинами в Україні мало вивчені. Ці узагальнення обумовлюють наукову необхідність розробок нових підходів до раціональної комплексної фармакотерапії дисліпідемій шляхом оцінки ефективності та безпеки різних варіантів сумісного застосування ліпідкорегуючих препаратів у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію з урахуванням індивідуальних факторів ризику [3,4,7,13].

За допомогою харчового раціону складно ввести необхідну кількість омега-3 жирних кислот. Ситуація погіршується також тим фактом, що сучасна харчова промисловість у виробництві харчових продуктів

використовує кулінарний жир, маргарини, рослинні олії, багаті на омега-6 жирні кислоти та трансжирні кислоти, що на фоні зниженого вживання омега-3 жирних кислот поглиблює дисбаланс між квотою омега-6 та омега-3 жирних кислот у бік збільшення надходження в організм омега-6 жирних кислот. Для вирівнювання вказаного дисбалансу рекомендований додатковий прийом препаратів омега-3 жирних кислот.

Високу смертність можливо знизити при переході з тактики симптоматичного лікування ІХС, яка дає швидко відчутний ефект тимчасового покращення самопочуття, до стратегії комплексної і систематичної первинної і вторинної профілактики.

Мета дослідження

Провести порівняльну оцінку ефективності ліпідокорегуючої терапії препаратами групи статинів та комбінації статинів з поліненасиченими жирними кислотами класу омега-3 у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією в умовах Сумського регіону.

Для досягнення визначеної мети передбачено вирішити наступні **задачі дослідження:**

1. Оцінити клініко-лабораторний статус хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією.
2. Вивчити клініко-біохімічні дані перебігу захворювання у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією які отримували гіполіпідемічну терапію препаратами групи статинів.
3. Вивчити клініко-біохімічні дані перебігу захворювання у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією які отримували гіполіпідемічну терапію препаратами групи статинів та статинів в комбінації з поліненасиченими жирними кислотами класу омега-3.

4. Провести порівняльну оцінку ефективності запропонованої схеми лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією.

5. Оцінити частоту побічних ефектів при використанні запропонованих схем лікування дисліпопротеїнемії у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження

Хворі на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження

Особливості клінічного перебігу та ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією .

Методи дослідження

1. Клініко-анамнестичний метод (збирання скарг, даних анамнезу, об'єктивного огляду)
2. Лабораторні аналізи, передбачені стандартами клінічних протоколів ведення хворих на ІХС та АГ.
3. Інструментальні методи (вимірювання артеріального тиску за допомогою визначення тонів Короткова і частоти серцевих скорочень , електрокардіографія; антропометричні показники : зріст, маса тіла, індекс маси тіла.
4. Ехокардіографічне дослідження серця за стандартним протоколом.
5. Тест 6-хвилинної ходи.
6. Статистичний метод.

Наукова новизна роботи.

Проведено порівняльний аналіз ефективності терапії статинами та статинами в комбінації з омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС з супутньою АГ.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати дозволяють рекомендувати терапію статинами в комбінації з омега-3 поліненасиченими жирними кислотами в лікуванні, первинній і вторинній профілактиці ішемічної хвороби серця з супутньою артеріальною гіпертензією. Гіполіпідемічний ефект комбінованої терапії середніх доз аторвастатину в комбінації з омега-3 ПНЖК зіставний з високодозовою терапією статинами, при цьому в групі хворих які отримували комбіновану терапію відмічено більш значуще зниження рівню ХС ЛПНЩ та ТГ, а гіпертригліцеридемія, як звісно, є фактором ризику розвитку АГ.

Особистий внесок здобувача.

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини з курсом ендокринології та на базі Сумської міської клінічної лікарні №5 і №1.

Основний об'єм досліджень було виконано особисто автором, у тому числі:

1. Проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми.
2. Під час курації хворих на ІХС з супутньою АГ вивчено особливості перебігу, діагностики та лікування цієї патології.
3. Проведено підбір пацієнтів, клінічне, інструментальне обстеження в динаміці.
4. Проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження.
5. Сформульовані висновки.

Апробація результатів дослідження.

Матеріали магістерської роботи обговорювались на засіданнях науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (Суми 2010, 2011рр.).

Публікації: основні результати роботи висвітлено:

- у тезах «Зв'язок морфо-функціонального стану серця із гіперліпідемією у хворих на артеріальну гіпертензією та ІХС » до збірника матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (2010р., Суми)
- у тезах «Порівняльна оцінка ефективності гіполіпідемічної терапії статинами та статинами в комбінації з поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією в умовах Сумського регіону» до збірника матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (2011р., Суми)

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 75 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, переліку використаних літературних джерел. Робота проілюстрована 12 таблицями та 11 малюнками. Список літератури включає 117 джерел (45 вітчизняних та 72 іноземних).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний погляд на патогенез ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міністерства охорони здоров'я України, нині хвороби системи кровообігу:

- посідають перше місце у світі за поширеністю;
- зумовлюють понад половину всіх випадків смерті;
- спричиняють третину випадків інвалідності, переважно за рахунок некомпенсованих судинних станів – інфарктів та інсультів.

Щорічно від ССЗ вмирає 17 мільйонів чоловік, що складає не менше 1/3 усіх смертей .

За статистичними даними, серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною патологією і основною причиною смерті в Україні . Сьогодні серцево-судинна патологія зустрічається серед 3/4 населення України, а в 62,5% випадків вона є причиною смерті, що значно вище, ніж у розвинених країнах. В м. Суми практично 61% дорослого населення міста страждає захворюваннями серця і судин. При цьому найбільш часто зустрічаються ішемічна хвороба , гіпертонічна хвороба та їх ускладнення: інфаркт міокарда, інсульт, а в структурі смертності сумчан на хвороби системи кровообігу припадає 70%. смертей [1,2,3].

Найбільш значущими формами серцево-судинної патології з позицій захворюваності та смертності є ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт, тому що саме з ними пов'язано більш ніж 70% усіх смертей серцево-судинного генезу. До 2020 р. ІХС та інсульт стануть провідною причиною смерті та інвалідності в усьому світі, до того ж число смертей від ІХС досягне 20 млн., а до 2030 р. – 24 млн. чоловік. Останнім часом захворюваність на ішемічну хворобу серця в Україні зросла від 10 тис. до більш ніж 20 тис. осіб на 100 тис. населення [3,4].

Артеріальна гіпертензія - один зі станів, що належать в усьому світі до так званих «хвороб століття», «хвороб цивілізації», на сьогодні це одна з найважливіших медико-соціальних проблем. На частку артеріальної гіпертензії припадає приблизно 50% всіх випадків смертей від серцево-судинних захворювань. До 2025 р., згідно з прогнозами вчених, вже 6 млрд. людей будуть страждати від гіпертензії. Це захворювання щорічно забирає життя більше 60 млн. людей у всьому світі. Підвищений артеріальний тиск становить загрозу для людини через різні ускладнення [5,6]. Встановлено, що АГ це серйозний фактор ризику ССЗ, таких як ІХС, гіпертрофія лівого шлуночку, застійна серцева недостатність та порушення ритму серця. Ці дані засновані на широкомасштабних популяційних дослідженнях. Проблеми АГ та основної її нозологічної форми - гіпертонічної хвороби традиційно розглядаються в руслі патогенезу атеросклерозу - лідуєчої морфологічної заснови серцево-судинних ускладнень та їх наслідків [7,45].

Неконтрольований високий тиск прискорює розвиток атеросклерозу-одного з головних етіологічних чинників ІХС. Атеросклероз – мультифакторне захворювання, розвиток якого починається в ранньому дитинстві, звичай довгостроково протікає безсимптомно, дебютує в середньому віці захворюваннями серцево-судинної системи і часто є причиною смерті та інвалідизації .

Основні теорії атеросклерозу:

- тромбогенна (Рокитанський,1852 , Дьюгід Ж. Б.,1949)
- паренхіматозного запалення (Вірхов,1856)
- артеріомаляції (Тома,1883)
- інфільтраційно-комбінаційна (Анічков Н.Н.,Халатов С.С.,1946)
- протеїнова(Ігнатовський,1908)
- пошкодження ендотелію (Росс,1976)
- пухлинна (Бенедитт,1973,1988)
- інфекційна (Фабрикант К.Г., 1985)

- порушення активного транспорту і дефіциту в клітинах поліненасичених жирних кислот (Тітов В.Н.,1995)

За визначенням ВООЗ: : «Атеросклероз □ це варіабельна комбінація змін внутрішньої оболонки (інтими) артерій, яка включає накопичення ліпідів, складних вуглеводів, фіброзної тканини, компонентів крові, кальцифікацію і супутні зміни середньої оболонки (медії).»

До теперішнього часу склалося чітке уявлення про атеросклероз як мультифакторне захворювання, в основі якого лежать складні порушення в біохімічних, імунологічних та молекулярно-генетичних процесах. Сьогодні домінують дві гіпотези розвитку і становлення атеросклерозу: гіпотеза «відповідь на пошкодження» і ліпідно-інфільтративна гіпотеза [15].

Гіпотеза «відповідь на пошкодження», сформульована американським дослідником Россом (Ross), ставить на перше місце порушення цілісності ендотелію, як ініціюючого фактору атеросклеротичного процесу. Чинники, що викликають пошкодження ендотелію, дуже різноманітні, але найбільш поширені окис вуглецю, що надходить у кров при активному і «пасивному» курінні, підвищення артеріального тиску внаслідок або захворювання, або емоційних, або значних фізичних напружень, дисліпідемія, обумовлена або сімейною схильністю, або шкідливими звичками, в першу чергу, дієтичними погрішностями [15,14].

Ліпідна теорія атеросклерозу була висунута російським вченим, патоморфологом М.М. Анічковим ще в 1913 році.[9] Надалі цей науковий напрям отримав розвиток у роботах вчених США, Англії, Німеччини, Японії і низки інших країн. На відміну від теорії «відповідь на пошкодження», прихильники цієї гіпотези, вважають, що пусковим моментом у розвитку атеросклерозу є інфільтрація інтими і субендотелію ліпідами і ліпопротеїнами. В міру накопичення ліпідів у серцевині бляшки, відбувається збільшення її розмірів, в

результаті чого фіброзна покривка бляшки під дією специфічних ензимів (еластази, металлопротеїнази) стоншується і, за певних умов (підвищення артеріального тиску, значне фізичне навантаження) розривається. Розрив супроводжується активацією каскаду коагуляції крові, агрегації тромбоцитів з утворенням тромбу, блокуючого просвіт судини. Клінічно цей процес виявляється, в залежності від локалізації, нестабільною стенокардією, ІМ, інсультом [14].

Успіхи останніх років в терапії і профілактиці атеросклерозу і його ускладнень з допомогою препаратів інгібіторів синтезу холестерину - статинів, багато в чому підтверджують правоту ліпідної теорії. У той же час, ще раз необхідно підкреслити, що обидві теорії не є взаємовиключними, скоріше навпаки, пояснюючи основні механізми, що лежать в основі формування атеросклерозу і його ускладнень, вони відкривають нові можливості в пошуках більш досконалої терапії цієї недуги та її наслідків.

Схильність до атеросклерозу часто спадково обумовлена; реалізації захворювання сприяють фактори ризику: повторювані психоемоційні напруги, які "включають" нейрогуморальні механізми, що впливають на стан стінки артерій; артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемії різного генезу; аліментарне ожиріння; знижена фізична активність; куріння. Всі вони служать мішенню для профілактики і терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ), у разі успіху якої їх прогноз істотно поліпшується. При цьому досить часто атеросклероз розвивається у значної кількості пацієнтів з відносно низьким серцево - судинним ризиком, а іноді - за відсутності традиційних факторів ризику [11,20,22,106].

Проведені дослідження в ліпідних смужках і в атероматозних бляшках виявило накопичення поліненасичених (полієнових) жирних кислот ω -6 і ω -3 (арахідонової та ліноленої) у формі ефірів

холестерину (ЕХС). Це привернуло увагу до можливої ролі в атеросклерозі есенціальних поліненасичених жирних кислот [10,22].

Дослідженнями В. М. Тітова показано, що основу атеросклерозу становить внутрішньоклітинний дефіцит ПНЖК ω -3 і ω -6[41,98]. Причиною дефіциту є блокада поглинання клітинами ЛПНЩ через апоВ-100-рецептори. Реально функція ЛПНЩ полягає в активному транспорті до клітин ПНЖК, які вони переносять у формі етерифікованих холестерином ПНЖК, поліненасичених ЕХС(полі-ЕХС). При цьому на плазматичній мембрані клітин виникають градієнт ПНЖК, дефіцит ПНЖК в клітинах (після блоку) і відбувається накопичення ПНЖК в ЛПНП у крові (перед блоком).

Клітини людини активно поглинають ПНЖК тільки шляхом апоВ-100-рецепторного ендцитозу ЛПНЩ. Блокада ендцитозу ЛПНЩ може бути структурною або функціональною. Структурним дефектом ендцитозу є відсутність на мембрані апоВ-100-рецепторів (сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія). Функціональним є первинний дефект апоВ-100-ліганда (заміщення амінокислотного залишку в позиції 3500 апоВ-100). В обох випадках в крові накопичуються ЛПНЩ і формується гіперліпопротеїдемія (ГЛП) ІІа типу.

Як клітина може жити при дефіциті ПНЖК?

У філо - і онтогенезі дефіцит в клітинах ПНЖК виникав неодноразово і кожного разу наводив до змін у транспорті ЖК і поглинання ЛП клітинами. Мільйони років все живе жило у воді (холоднокровні тварини), і у водному середовищі сформувалися всі функціональні системи цілісного організму. При низькій температурі фосфоліпіди (Фл) мембрани містили переважно ω -3 – ЖК і мали максимально можливу жидкісність і мінімальну мікрров'язкість. З фізіологічної точки зору така мембрана є "функціональним еталоном": вона забезпечує найкращі умови для функціонування вбудованих в

мембрану білків - переносників, рецепторів і сигнальних систем [11,12,41].

У водному середовищі клітини пухкої сполучної тканини синтезували простагландини, простацикліни, тромбосани і лейкотрієни з ω -3-ейкозапентаєнової ЖК. При цьому ω -3 – простагландини є активними вазодилататорами, ω -3 – тромбосани не активують агрегацію тромбоцитів, а ω -3 – лейкотрієни інгібують запалення.

При виході тварин на сушу відразу виник дефіцит ПНЖК; рослини на суші не містять ω -3 - ЖК. У трав'янистих рослинах домінує більш коротка і менш ненасичена ω -6 – арахідонова ЖК. У силу цього в результаті тривалої адаптації, основною ПНЖК мембрани клітин стала арахідонова.

Функціональна клітинна мембрана при домінуванні у фосфоліпідах (Фл) ω -6 – ЖК стала менш досконалою, проте вона забезпечила життя клітин при температурі 37°C. Змінилася і функція біологічно активних ейкозаноїдів, які клітини стали синтезувати також з ω -6 – арахідонової ЖК. На відміну від ω -3 – простагландинів ω -6 – простагландини не проявляють активність вазодилататора, ω -6 – тромбосани вже активують агрегацію тромбоцитів, а ω -6 – лейкотрієни не проявляють протизапальної дії. У силу цього на суші теплокровні тварини стали мати більш високий артеріальний тиск, активну агрегацію тромбоцитів, вкорочений час згортання крові, більш високий базальний рівень у крові інсуліну і білків гострої фази, включаючи фібриноген і протромбін (позитивні білки гострої фази запалення).

Коли блокованим виявляється апоВ-100-рецепторний ендоцитоз ЛПНЩ, в клітинах виникає дефіцит як ω -3 так і ω -6 - ЖК. При цьому клітини змушені самі почати синтез С20 полі-ЖК. Однак, жодна тваринна клітина не здатна синтезувати ні ω -3-ЖК з шістьма

та п'ятьма подвійними зв'язками, ні ω - 6 - ейкозаснову ЖК з чотирма подвійними зв'язками. У силу цього при блокаді апоВ-100-ендоцитозу ЛПНЩ клітини починають синтез полі-ЖК з ω -9 – мононенасиченої олеїнової ЖК, яку навіть при відсутності її надходження ззовні всі тваринні клітини здатні синтезувати de novo з оцтової кислоти. Таким чином з олеїнової кислоти клітини синтезують С20 ω -9-дігомо- γ -ліноленову ЖК, яка має, однак, тільки три подвійні зв'язки.

Коли відбувається блокада апоВ-100-ендоцитозу ЛПНЩ основною полі-ЖК в Фл мембран стає не ω - 3-ейкозапентаєнова, не ω -6 \square арахідонова, а ω -9 \square дігомо- γ -ліноленова ЖК. Це істотно змінює властивості мембрани, вона стає безводною (низька жидкісність) при високій її мікрров'язкості . Настільки виражені зміни мембрани призводить до наступного:

- знижується функція вбудованих в мембрану інтегральних білків (система транспорту глюкози, $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФаза); результатом цього є внутрішньоклітинна гіпоглікемія і компенсаторна гіперінсулінемія, інтолерантність до глюкози і підвищення артеріального тиску;
- висока мікрров'язкість мембрани ускладнює реалізацію регуляторної дії білкових і стероїдних гормонів, викликає функціональну резистентність клітин і, за механізмом зворотного зв'язку, активацію синтезу стероїдних і білкових гормонів;
- висока мікрров'язкість мембрани ендотеліальних клітин ускладнює трансцитоз (активний транспорт через ендотелій) і вихід із крові в міжклітинну рідину всіх секретованих біологічно активних речовин; це призводить по суті до функціонального роз'єднання двох пулів позаклітинного середовища \square внутрішньосудинного і міжклітинного;
- синтезовані гладком'язовими клітинами ω -9 простагландини (простациклін 1-2) на відміну від ω 3 – простагландинів –

вазодилататорів володіють вазоконстрикторною властивістю, вони збільшують периферичний опір кровотоку, запускають ті механізми цілісного організму, які підвищують артеріальний тиск;

- синтезовані ω -9 \square тромбокساني підвищують агрегацію тромбоцитів, створюючи роками існуючий передтромботичний стан на тлі підвищеного АТ;
- синтезовані моноцитарними клітинами ω -9 –лейкотрієни на відміну від ω -3-лейкотрієнів з протизапальною дією підсилюють запалення, активуючи будь-які вогнища навіть асептичного запалення (мікроевгніща запалення в місцях фіксації на ендотелії комплексів антиген-антитіло);
- при дефіциті есенціальних ЖК синтезовані клітинами ω -9-лейкотрієни активують синтез гепатоцитами позитивних білків гострої фази та інгібують утворення негативних гострофазових протеїнів; в результаті цього в крові підвищується базальний рівень С-реактивного білку, протромбіну, фібриногену, та знижується вміст альбуміну;
- апо(а) також є білком гострої фази запалення і, властиві всім гострофазовим протеїнам, його вмісту в крові (3-200 мкг / мл) відображають активність атеросклеротичного процесу;
- дефіцит есенціальних ПНЖК порушує функцію високодиференційованих клітин, які використовують ω -3 та ω -6-ЖК як попередників синтезу більш складних ліпідів, які багато в чому визначають функціональну специфічність клітин (клітини ендотелію, астроцити, гліальні клітини, сітківка і склера, епітеліальні клітини гломерул нирок, базофіли аденогіпофіза, стовбурові клітини кісткового мозку); при відсутності в клітині ω -3 та ω -6 – ПНЖК змінюються склад Фл мембрани, величина заряду на її поверхні і функціональна активність клітин.

Залежно від клінічної симптоматики атеросклероз послідовно проходить декілька стадій: метаболічну (функціональну), деструктивну та ішемічну (структурну). Метаболічна стадія починається з моменту блокади апоВ-100-ендоцитозу ЛПНЩ і дефіциту в клітинах есенціальних ЖК. Метаболічна стадія триває кілька десятиліть, при цьому ліпідні плями і ліпідні смуги в стінці артерій більш активно формуються у віці до 3 років.

Метаболічна стадія включає функціональні порушення, які розвиваються в ході адаптації при синтезі клітинами ω -9-ейкозаєнових ЖК. Порушення функції плазматичних мембран багатьох клітин, зміна функціональних властивостей ω -9-простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів визначають симптоматику метаболічної стадії атеросклерозу: гіперхолестерінемія (накопичення в крові етерифікованих Хс полі-ЖК), накопичення полі-ЕХС в ЛПНЩ і зниження рівня вільного холестерину в ЛПВЩ, компенсаторна гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, підвищення артеріального тиску, активація тромбоутворення, гіперфібріногенемія і вкорочення часу згортання крові (гіперкоагуляція), мікроальбумінурія, вторинна активація перекисного окислення ліпідів, компенсаторна активація клітинного та гуморального ланок імунної системи, високий рівень у крові гостро фазових білків і активація запалення [8,10,12,16,41].

З роками елімінація клітинами ретикуло-ендотеліальної системи денатурованих ЛПНЩ і ЛППП, формування в судинній стінці пінистих клітин і їх загибель за типом некрозу, поява ліпідних смуг, пізніше бляшок і атером призводять до звуження просвіту судини (часто коронарних артерій) і порушення кровотоку. При цьому формується ішемічна стадія атеросклерозу, основу якої становить клінічна картина ІХС. У ішемічній стадії зберігаються всі симптоми метаболічної стадії, проте провідним у клінічній картині стає ішемія.

Симптоми атеросклерозу – клінічні прояви патофізіологічних процесів, залучених в патогенез захворювання. Факторами ризику є паління, гіперліпідемія при надлишку в їжі насичених ЖК, аліментарний недолік полі-ЖК, особливо ω -3-ЖК, есенціальна гіпертонія, переїдання і як наслідок надлишкова маса, малорухливий спосіб життя, діабет. Найкращою первинною профілактикою атеросклерозу є постійне підвищене споживання здоровими людьми ω - 3 ПНЖК.

В останні роки серед численних факторів ризику, що сприяють розвитку атеросклерозу, провідну роль відводять дісліпопротеїдеміям, тобто змінам у складі, змісті і співвідношенні окремих ліпідів і ліпопротеїдів у крові. Прямопропорційна залежність між концентрацією загального холестерину в плазмі крові, рівнями загальної смертності та смертності від ССЗ була встановлена багато років тому. За розвиток атеросклерозу в першу чергу несе відповідальність холестерин ЛПНЩ. Зниження концентрації холестерину ЛПНЩ веде до вираженого зниження частоти розвитку серцево-судинних катастроф [44,45,50].

1.2 Сучасні напрямки в лікуванні ІХС та АГ

Терапія порушень ліпідного обміну (дисліпідемії - ДЛП) починається з корекції факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ), включає в себе немедикаментозні заходи профілактики атеросклерозу і призначення медикаментозних гіполіпідемічних засобів. Немедикаментозна профілактика (в англійській літературі «зміна життєвих навичок», «зміна стилю життя») є першим етапом будь-яких профілактичних заходів і передбачає призначення дієти, корекцію маси тіла (зниження надлишкової маси тіла до індексу маси тіла $< 25 \text{ кг/м}^2$), повна відмова від куріння (найважливіший модифікований фактор ризику ІХС), підвищення рівня повсякденної фізичної активності, коронаропротективну дієту з низьким вмістом тваринних жирів і холестерину, «середземноморська дієта», збагачена ненасиченими і поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), ω -3-жирними кислотами [7,36,45,77.84].

Немедикаментозні заходи терапії ДЛП дозволяють знизити рівень загального холестерину (ХС) зазвичай не більше ніж на 10-15% від базального рівня, що в багатьох випадках недостатньо для ефективної профілактики ССЗ. Особливо це положення справедливе для осіб, які вже мають ІХС. Їм усім разом з немедикаментозними заходами показана гіполіпідемічна терапія.

Належні рівні ліпідів у плазмі крові у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії такі : загальний холестерин $<4,5 \text{ ммоль / л}$, ХС ЛПНЩ $<2,5 \text{ ммоль / л}$.

Цільові рівні ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) не визначені, проте рівень ХС ЛПВЩ $<1,0 \text{ ммоль / л}$ у чоловіків і $<1,2 \text{ ммоль / л}$ у жінок, а натщесерце

рівень ТГ > 1,7 ммоль / л вважають маркерами підвищеного ризику [14,15,45,91,92].

Епідеміологічні дослідження виявили значну кореляцію між артеріальною гіпертензією та патологією коронарних артерій. На сьогодні артеріальна гіпертензія є одним із найвагоміших факторів ризику ішемічної хвороби серця. Стійке зниження систолічного артеріального тиску всього на 10 мм рт. ст. та діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. може майже вдвічі зменшити цей ризик. Особливо прогностично несприятливим є підвищення АТ у хворих з вже існуючою ІХС. Ведення такого хворого потребує особливої уваги та контролю, обов'язково з комплексним урахуванням та корекцією всіх факторів ризику. У більшості рекомендацій з лікування АГ хворим на ІХС приділяються лише невеликі підрозділи зі стислою інформацією.

Артеріальна гіпертензія дуже часто поєднується з гіперхолестеринемією і цукровим діабетом та істотно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [17,18,19,46]. Таким пацієнтам одночасно призначають і гіпотензивні, і гіполіпідемічні засоби. До препаратів, що нормалізують ліпідний обмін, відносяться:

- інгібітори гідроксиметилглутарил-коензимА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) - статини;
- інгібітор абсорбції холестерину в кишечнику (ezetіміб);
- секвестранти жовчних кислот;
- похідні фіброївої кислоти (фібрати);
- нікотинова кислота (ніацин);
- ПНЖК.

Як відомо, найбільш ефективними і широко поширеними гіполіпідемічними агентами є інгібітори редуктази гідроксиметилглутарил - коензиму А (ГМГ-КоА) [48,63,87]. Вони істотно знижують ризик серцево-судинної смертності як при первинній, так і при вторинній профілактиці [49]. Незважаючи на те, що в

основному дія статинів, безсумнівно, пов'язана з їх гіполіпідемічними властивостями, все більша увага приділяється так званим неліпідним ефектам (ефектам, не пов'язаним безпосередньо з їх гіполіпідемічною активністю) [49,50,71]. Наявністю таких властивостей, наприклад, можна пояснити виявлене в ряді досліджень сприятливий вплив цих препаратів на серцево-судинну систему найближчим часом після призначення, коли гіполіпідемічний ефект ще не проявився.

Застосування статинів при АГ має два аспекти. По-перше, є певні вказівки на можливу власну гіпотензивну дію статинів. По-друге, що більш обгрунтовано, це призначення статинів в якості засобів, що глобально перешкоджають прогресуванню атеросклерозу, виходячи з наявності факторів ризику ССЗ, серед яких гіпертонія, як і гіперліпідемія, займає одне з провідних місць.

Запропоновано декілька механізмів, за допомогою яких статини можуть сприятливо впливати на артеріальний тиск (АТ). Згідно з експериментальними даними статини збільшують продукцію NO ендотелієм. Цей ефект пов'язаний з посиленням експресії ендотеліальної NO-синтази [51,52,53,54] і може бути додатково посилений одночасним інгібуванням G-протеїнів, зменшенням деградації матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) NO-синтази і як наслідок – підвищенням біодоступності NO [55,80]. Крім того, під впливом статинів знижується рівень циркулюючого в крові потужного вазоконстриктора ендотеліну 1 [56,104]. Всі описані ефекти призводять до істотного поліпшення функції ендотелію. Зазначені ефекти статинів виявляються досить рано після призначення препаратів і не залежать від гіполіпідемічної дії [29,31,57,58].

Як було показано, статини здатні зменшувати жорсткість стінок артерій і системно збільшувати розтяжність судин за рахунок збільшення частки змісту гладком'язових клітин у стінках великих артерій і нормалізації ендотеліальної функції [59,60]. Цей механізм теоретично

повинен в основному впливати на систолічний АТ. Ще одним механізмом зниження АТ під впливом статинів може бути гальмівний вплив статинів на рецептор 1-го типу до ангіотензину II (АТ II). У пацієнтів з гіперхолестеринемією спостерігається надмірна експресія цього рецептора, а призначення статина якраз блокує цей процес і істотно знижує вазоконстрикцію у відповідь на пробне введення АТ II [61,97]. Проте лише поодинокі клінічні дослідження були проведені для вивчення впливу статинів безпосередньо на артеріальний тиск у хворих на гіпертонію в поєднанні з гіперхолестеринемією [62,63,64].

В останні десятиліття одним із стратегічних напрямків профілактики та лікування найбільш поширених захворювань людини є пошук і застосування натуральних та безпечних регуляторів метаболізму, які можна застосовувати необмежено тривалий час. При цьому досягати позитивних ефектів на рівні цілісного організму, одночасно корегуючи різноманітні системи — гемодинамічну, дихання, гормональну, нервову та інші. До речовин, що мають політропну дію на численні процеси в організмі, належать поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) класу омега-3 [35,86,90,]. Змінюючи вміст жирів певних класів у харчуванні, можна активно впливати не тільки на обмін речовин, але й на процеси запалення, згортання крові, скорочення м'язів, рецепторну чутливість клітинних мембран тощо [11,20,79].

Біологічне значення жирів зумовлене тим, що вони є носіями таких життєво необхідних для організму речовин, як поліненасичені жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни, фосфоліпіди, стерини. Отже, біологічна роль жирів залежить від жирнокислотного складу та наявності інших компонентів - фосфоліпідів, вітамінів тощо. Жирні кислоти - це органічні карбонові кислоти, у яких один останній атом водню заміщений карбоксильною групою. У організмі відносно невелика частина жирних кислот знаходиться у вільному стані, а їх основна маса входить до складу молекул ліпідів різних класів, зокрема,

ефірів ХС, тригліцеридів і фосфоліпідів. Саме жирними кислотами в основному визначаються структура і фізико-хімічні властивості цих ліпідів [16,21,41,104,106].

На сьогодні віділяють декілька класів жирних кислот, які входять до харчових жирів: насичені, мононенасичені (олеїнова - омега-9) та поліненасичені (арахідонова, лінолева - омега-6, ейкозапентаєнова (ЕПК) та докозагексаєнова (ДГК) - омега-3 жирні кислоти. Насичені жирні кислоти містяться в твердих, головним чином тваринних жирах, мононенасичені і поліненасичені жирні кислоти - у рідких, переважно рослинних жирах. Надмірне споживання жирів з високим вмістом насичених жирних кислот сприяє розвитку атерогенних дісліпопротеїдемій і прогресування атеросклерозу. Заміна твердих жирів на рідкі, а тим самим насичених жирних кислот – на мононенасичені і поліненасичені, призводить до зниження вмісту в крові атерогенних фракцій ліпопротеїдів і перешкоджає прогресуванню атеросклерозу [22,65,66,107].

Важливим показником біологічної цінності жиру є співвідношення окремих жирних кислот. Оцінку харчових жирів та олій проводять порівнюючи їх з гіпотетичним ідеальним жиром. При цьому враховується жирнокислотний склад, вміст біологічно активних речовин у жирі, атерогенні властивості та ступінь захисту від перекисного окислення ліпідів. Вимогою ідеального жиру є відношення жирних кислот родин омега-6 і омега-3 — 4 : 1. При порівнянні більшості жирів та олій доведено: жодний харчовий жир не відповідає вимогам ідеального жиру, якщо враховувати той факт, що найчастіше люди вживають один із видів рослинних олій. В Україні найбільш популярною є соняшникова олія (майже 80 % всіх олій), багата омега-6 жирними кислотами, що, зрозуміло, визначає значний жирнокислотний дисбаланс раціону українців. З іншого боку, найбільш доступним джерелом омега-3 жирних кислот є риба. В результаті обробки даних багаторічного

епідеміологічного дослідження був описаний так званий «Гренландський феномен»: при однаковому вмісті холестерину в раціоні корінних жителів Гренландії – ескімосів □ захворюваність на інфаркт міокарду і смертність від цього захворювання виявилися більш ніж в 10 разів менше, ніж у Данії. Ці відмінності пов'язали з невідповідністю раціонів харчування ескімосів і датчан: споживання насичених ω -6 ПНЖК було вище у датчан, а споживання ω -3 ПНЖК - у ескімосів [67,68]. Основними продуктами харчування ескімосів є риба і м'ясо морських тварин, що забезпечує багаторазове підвищення вмісту ЕПК і ДГК в їжі в порівнянні з раціоном жителів Данії [20, 21,69,70]. Аналогічні результати були отримані в популяційному дослідженні населення Японії: у жителів островів та прибережної зони, що харчуються переважно рибою, вміст ЕПК і ДГК в крові був вищим, а частота інфаркту міокарду та інших кардіоваскулярних подій нижче, ніж у жителів внутрішньої частини країни [22,109,112,115]. Результати великих епідеміологічних досліджень інших популяцій підтвердили зв'язок збільшення споживання ω -3 ПНЖК зі зниженням ризику загострень ІХС [23, 24]. У дослідженні DART було показано, що споживання хворими похилого віку, що нещодавно перенесли ІМ, жирної риби або риб'ячого жиру (це забезпечувало трикратне збільшення надходження з їжею ω -3 ПНЖК в порівнянні з контрольною групою) протягом двох років спостереження супроводжувалося зниженням загальної смертності на 29 % і смертності від серцево-судинних причин на 33% [25, 26,70,71]. Виконане в США проспективне епідеміологічне дослідження показало, що регулярне споживання риби супроводжується зниженням ризику раптової смерті. Саме тому залежно від місцевості та характеру харчування змінюється захворюваність на ішемічну хворобу серця (ІХС), цукровий діабет та інші хвороби.

Смертність від хвороб ССС в залежності від співвідношення
омега-6/омега-3 жирних кислот у раціоні.

Країни	Співвідношення омега-6/омега-3	Смертність від ССЗ (у загальній структурі), %
США, Європа	50 : 1	45
Японія	21 : 1	12
Гренландія(ескімоси)	1 : 1	7

В раціоні сучасної людини співвідношення ω -6 ПНЖК і ω -3 складає 20:1, в той час як ідеальним вважається співвідношення 5:1. Зростання споживання ω -6 ПНЖК і зниження споживання ω -3 ПНЖК обумовлені заміною лляної і ріпакової олій кукурудзяною, соняшnikовою і соєвою, а також зменшенням споживання риби і збільшенням споживання м'яса тварин, що вигодовують кукурудзою та соєю [28,111]. Так звана «середземноморська дієта» відрізняється підвищеним вмістом ω -3 ПНЖК, що обумовлено збільшенням частки риби, хліба з борошна грубого помолу, а також включенням до її складу великої кількості фруктів, овочів, оливкової олії, при зменшенні частки м'яса і молока [29]. За даними Ліонського дослідження, застосування «середземноморської» дієти в порівнянні зі звичайною дієтою західного типу протягом 4 років після першого інфаркту міокарду супроводжувалося високовірогідним зниженням ризику смерті від серцево - судинних причин та нефатального інфаркту міокарда, а також комбінованого критерію оцінки, що включає нестабільну стенокардію, мозковий інсульт, ХСН і тромбоемболічні ускладнення [30,72,81,105].

Таким чином, результати згаданих вище та ряду інших досліджень дозволяють зробити висновок про те, що збільшення вмісту ω -3 ПНЖК в їжі сприяє зниженню ризику розвитку і прогресування клінічних проявів атеросклерозу [89,96,117].

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК \square ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислоти в організмі ссавців утворюються з α -

ліноленової кислоти. Але в тій кількості, яка необхідна для задоволення фізіологічних потреб організму, ω -3 ПНЖК надходять з їжею. Альфа - ліноленова кислота міститься головним чином в рапсовій і лляній оліях, фруктах і овочах, хлібі з борошна грубого помолу, волоських горіхах. Велика кількість ЕПК і ДГК міститься в планктоні, а відповідно - в рибі, що живиться планктоном і м'ясі морських тварин, що харчуються рибою. Основний представник сімейства ω -6 ПНЖК - ліолева кислота - є незамінною. Вона не синтезується в організмі людини, а надходить в нього винятково ззовні - у складі різних рослинних олій. У процесі метаболізму ліолева кислота трансформується в арахідонову кислоту, а з неї утворюються тромбоксан А2 і лейкотрієн В4, які володіють відповідно проагрегантним і протизапальним ефектами.

З омега-3 ПНЖК в організмі утворюються простациклін, що володіє вазодилатуючою і антиагрегантною властивостями, а також тромбоксан А3 та лейкотрієни В5 - значно менш активні сполуки, ніж представники тих же класів хімічних речовин, які утворюються з арахідонової кислоти. Оскільки в процесі метаболізму два види ПНЖК конкурують за деякі загальні ферменти, надмірна кількість ω -6 ПНЖК, спожита з рослинними оліями, порушує утворення ЕПК і ДГК з α -ліноленової кислоти і, навпаки \square ω -3 ПНЖК пригнічують синтез арахідонової кислоти [12,36,73,74].

Антиатерогенна дія омега-3 ПНЖК : зменшення утворення арахідонової кислоти і, отже, тромбоксану А2, а також зниження продукції тромбоцит-активуючого фактору лежать в основі антитромбоцитарної дії ω -3 ПНЖК [13,76,74]. На додаток до цього ω -3 ПНЖК мають здатність посилювати фібринолітичну активність плазми крові за рахунок підвищення рівня тканинного активатора плазміногену і зниження активності його інгібітора [14,77,85,102]. Цими ефектами визначається здатність ω -3 ПНЖК перешкоджати

утворенню тромбів.

Протизапальна дія ω -3 ПНЖК пов'язана з тим, лейкотрієн В5, що утворюється з них, знаходиться в конкурентних відносинах з більш активним лейкотрієнів В4 за зв'язування з рецепторами, в результаті якого реалізується запальна реакція в судинній стінці [15,73,77]. Крім того, ω -3 ПНЖК гальмують продукцію прозапальних цитокінів і перешкоджають проліферації лімфоцитів [16,17,75]. Багатофакторний регресійний аналіз зв'язку вісту ДГК в гранулоцитах та рівня С-реактивного білка в плазмі крові у хворих на ІХС виявив тісну зворотну кореляцію між цими показниками [18,76,88].

Здатність ω -3 ПНЖК зменшувати проникність ендотелію, потенціювати ендотелій-залежну вазодилатацію артерій (у тому числі і коронарних), перешкоджати вазоконстрикторній дії катехоламінів і ангіотензину II, знижувати рівень тригліцеридів у крові [19,72,77] визначає антиатеросклеротичну дія ω -3 ПНЖК [33,83,100].

Антиаритмогенна дія омега-3 ПНЖК: ЕПК і ДГК входять до складу фосфоліпідів, які формують структуру клітинних мембран, і за рахунок цього впливають на їх проникність, властивості і функції мембранозв'язаних білків [82,99,103]. Крім етерифікованих форм, в мембранах клітин присутні і вільні ω -3 ПНЖК, які також здатні змінювати функціональний стан клітинних мембран за рахунок впливу на іонні канали і модуляції процесу трансмембранного транспорту іонів [47,65,76,78].

Високий рівень смертності у пацієнтів із серцево-судинною патологією, значна частка – 2/3, якої припадає на смертність від ІХС, змушує фахівців шукати нові, більш ефективні підходи до комплексного лікування даних пацієнтів. У зв'язку з цим перспективними можуть бути препарати, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти як з профілактичною метою, так і в складі комплексного лікування.

РОЗДІЛ 2

Матеріали та методи дослідження

2.1 Об'єкт (загальна клінічна характеристика пацієнтів)

Робота виконана в Сумському державному університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини з курсом ендокринології під керівництвом завідувача кафедри, д.м.н., професора Попова С.В.

Збір матеріалу було розпочато у листопаді 2009 року, який проводився на базі Сумської міської клінічної лікарні №1 та відділенні денного стаціонару Сумської міської клінічної лікарні №5. В дослідження були включені пацієнти хворі на ІХС з супутньою АГ в кількості 60 осіб у віці від 43 до 67 років. Серед обстежених чоловіки склали 39 (51,32 %) осіб, жінки - 37(48,68 %) осіб. Критеріями виключення були особи молодші 40 і старші 70 років, гострий інфаркт міокарду, нестабільна стенокардія хронічна серцева недостатність (NYHA III-IV клас), тяжкі порушення серцевого ритму та провідності, підвищена чутливість до риб'ячого жиру та риби, тяжкі ураження печінки та нирок, вторинна гіперліпідемія, а також пацієнти які отримували гіполіпідемічні препарати в останній місяць до госпіталізації.

Дизайн дослідження складався з первинного обстеження, розподілу хворих на основну та порівняльну групи та повторного обстеження через 6 місяців.

Основна група пацієнтів складала 60 осіб яким був виставлен діагноз ІХС з супутньою АГ.

Пацієнтів в залежності від призначеної терапії розділили на дві підгрупи:

- до I групи увійшли хворі з ІХС та супутньою АГ, з них - 14 чоловік та 16 жінок, середній вік - $51,5 \pm 6,70$ роки, які отримували стандартну протиішемічну та антигіпертензивну терапію та статин (аторвастатин) в дозі 40 мг на добу одноразово ввечері ; дози статинів обиралися

середньотерапевтичні, спираючись на дані літератури, згідно з якими інтенсивна терапія статинами не зменшує смертності в пацієнтів із стабільною ІХС на відміну від гострого коронарного синдрому, але супроводжується схильністю до збільшення печінкових ферментів втричі та креатинкінази у 10 разів більше за норму; - до II групи увійшли хворі з ІХС та супутньою АГ, з них 17 чоловіків та 13 жінок середній вік - $51,5 \pm 6,40$ роки, які отримували стандартну терапію та комбіновану гіполіпідемічну терапію статином (аторвастатин) – 20 мг на добу одноразово ввечері і ω -3 поліненасиченими жирними кислотами (Вітрум Кардіо Омега-3) – 1000 мг на добу ,.

Обстеження проводилось на протязі 6 місяців з листопада 2009 року-лютого 2010 року по травень 2010 року-червень 2010 року. Групи були зіставні за віком і статтю. Верифікація діагнозу в групах проводилася на основі скарг, анамнестичних даних та за допомогою клінічних , лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Всім пацієнтам при надходженні проводилося загально клінічне обстеження,антропометрія, вимірювання АТ, реєстрація ЕКГ, Ехо-КГ, визначення ліпідного профілю,тест 6-хвилинної ходи,через місяць, три та шість місяців від початку гіполіпідемічної терапії проводився контроль рівня трансаміназ , креатиніну.

На сьогоднішній день добре відомо, що дисліпідемія є одним із найважливіших факторів ризику виникнення і прогресування ІХС, а необхідність корекції дисліпідемії не викликає сумніву. АГ дуже часто поєднується з гіперхолестеринемією, що суттєво підвищує ризик розвитку і прогресування ССЗ. Серед численних гіполіпідемічних засобів провідне місце посідають інгібітори ГМГ-КоА-редуктази — статини [4, 10, 11]. Вони суттєво знижують ризик ССЗ і смертність як при первинній, так і при вторинній профілактиці. Ліпідознижувальний механізм дії статинів пов'язаний з оборотною блокадою ферменту ГМГ-КоА-редуктази, що забезпечує внутрішньоклітинний синтез холестерину. Основним місцем дії

інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є печінка. Уповільнення синтезу і відповідно зменшення внутрішньоклітинних запасів ХС у гепатоцитах призводить до відновлення/активації функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, внаслідок чого збільшуються катаболізм і печінковий кліренс останніх. У плазмі крові знижується рівень загального ХС і його фракцій, зокрема ЛПНЩ, у середньому на 25–40%, а також ліпопротеїнів з високим вмістом ТГ. Терапія статинами характеризується помірним підвищенням рівня ХС ЛПВП (на 5–15%) і зниженням рівня ТГ (на 15–50%).

Можлива гіпотензивна дія статинів: запропоновано кілька механізмів, за допомогою яких статини можуть сприятливо впливати на артеріальний тиск. Згідно з експериментальними даними статини збільшують продукцію NO ендотелієм. Крім того, під впливом статинів знижується рівень циркулюючого в крові потужного вазоконстриктора ендотеліну 1 [11]. Всі описані ефекти призводять до істотного поліпшення функції ендотелію. Зазначені ефекти статинів виявляються досить рано після призначення препаратів і не залежать від гіполіпідемічної дії [17, 18]. Як було показано, статини здатні зменшувати жорсткість стінок артерій і системно збільшувати розтяжність судин за рахунок збільшення частки змісту гладком'язових клітин у стінках великих артерій і нормалізації ендотеліальної функції [20, 21]. Ще одним механізмом зниження АТ під впливом статинів може бути гальмівний вплив статинів на рецептор 1-го типу до ангіотензину II (АТ II). У пацієнтів з гіперхолестеринемією спостерігається надмірна експресія цього рецептора, а призначення статина якраз блокує цей процес і істотно знижує вазоконстрикцію у відповідь на пробне введення АТ II [22].

Аторвастатин належить до синтетичних статинів. За своєю гіполіпідемічною активністю він у двічі перевершує симвастатин. Доказова база аторвастатину включає в себе дослідження з так званої агресивної ліпідокорегуючої терапії.

У повсякденній клінічній практиці аторвастатин призначають у дозі

10-20 мг / сут. За відсутності ефекту для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ дозу можна збільшити до 40 мг. Хворим з ГКС або тим, що відносяться до категорії дуже високого ризику рекомендується призначати аторвастатин у дозі 80 мг з метою знизити рівень ХС ЛПНЩ <2,0 ммоль / л і підтримувати цей рівень невизначено довго.

Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) класу омега-3 належать до речовин, що мають політропну дію на численні процеси в організмі. Змінюючи вміст жирів певних класів у харчуванні, можна активно впливати не тільки на обмін речовин, але й на процеси запалення, згортання крові, скорочення м'язів, рецепторну чутливість клітинних мембран тощо.

Застосування омега-3 ПНЖК є ефективним в лікуванні хворих з атерогенними дісліпопротеїдеміями, особливо при гіпертригліцеридемії. Механізм гіполіпідемічної дії омега-3 ПНЖК полягає в депресії синтезу ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, поліпшенні кліренсу ліпопротеїдів дуже низької щільності, збільшення екскреції жовчі.

Омега-3 ПНЖК нормалізують ліпідний спектр крові - відбувається зниження рівня тригліцеридів крові на 25-30%, загального холестерину - на 8-12%, підвищується рівень ЛПВЩ - до 10%. Також в клінічних дослідженнях спостерігалось значне зниження рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності крові на 11-18% (Harris WS, 1997). Зниження рівня ТГ і ЛПДНЩ в плазмі крові відбувається за рахунок зниження під впливом омега-3 ПНЖК синтезу ТГ і апо-ліпопротеїну в печінці, підвищення інтенсивності видалення з кровотоку ЛПДНЩ як печінкою, так і периферичними тканинами, і збільшення екскреції з кишковим вмістом жовчних кислот - продуктів катаболізму холестерину (von Schacky C., 2006).

Омега-3 ПНЖК надають гіпотензивну дію у хворих з артеріальною гіпертензією, що обумовлено зменшенням вмісту метаболітів арахідонової кислоти, що володіють вазоконстрикторною дією, і збільшенням

концентрації простагландинуІ3 – продукту перетворення ейкозапентаенової кислоти . Наведений широкий спектр ефектів омега-3 ПНЖК дозволяє активно застосовувати їх як для профілактики, так і для лікування при різних серцево – судинних захворюваннях.

Лікарський засіб Вітрум Кардіо Омега-3 компанії «Юніфарм,Інк.» (США) містять в кожній капсулі 1000мг високоочищених ПНЖК, причому в оптимальному співвідношенні – 300 мг ЕПК та 200 мг ДГК, а також 2 мг вітаміну Е, необхідного для попередження окислення ПНЖК.

В комплексному лікуванні, для корекції ліпідного обміну та запобігання порушень серцевого ритму у пацієнтів з ІХС, атеросклерозом, та особливо після перенесеного інфаркту міокарда, препарат приймають по 2-3 капсули на добу.

Для профілактики серцево–судинної патології у хворих з наявністю факторів ризику – по 1 капсулі на добу.

2.2 Методи дослідження

1. Клініко-анамнестичний метод.

Пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (вивчався характер та інтенсивність болю за грудиною та в ділянці серця, їх вираженість, іррадіація, тривалість, зв'язок з фізичним навантаженням, наявність головного болю і головокружіння, наявність та вираженість клінічних ознак недостатності кровообігу, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість ІХС, супутньої артеріальної гіпертензії, сімейний анамнез, відомості про перенесені та супутні захворювання), особливостей формуючого стилю життя, об'єктивних та додаткових методів дослідження. Параметри, які відображають якість життя хворих з серцевою недостатністю, вивчали згідно Мінесотського опитувальника . Цей опитувальник призначений для оцінки ступеня, в якому серцева недостатність обмежувала ваші можливості в поточному місяці.

Діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних фізикального та додаткових методів дослідження, також визначали толерантність до фізичного навантаження, використовуючи для цього тест 6-хвилинної ходи.

2. Лабораторні показники.

З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові, гематокриту, глікемії натще, біохімічні дослідження крові: ліпідний профіль, креатинін, сечовина, трансамінази.

Дослідження ліпідного спектру крові, рівню АСТ, АЛТ, сечовини та креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 24iLQ PZ Cormay S.A., Польща. Холестерин ЛПВП та ЛПНЩ визначався прямим методом, рівень загального холестерину (ХС) визначався за допомогою ферментного колориметричного методу з холестерол естеразою та холестерол оксидазою (CHOD/PAP), рівень тригліцеридів

(ТГ) - колориметричним ферментним методом з гліцерофосфат оксидазою, рівень креатиніну визначався модифікованим методом Яффе без осадження білку, рівень сечовини-кінетичним ферментним методом з уреазою та глутамат дегідрогеназою, рівень сечової кислоти за допомогою ферментного колориметричного методу з уріказою та пероксидазою, рівні АЛАТ та АСАТ визначали оптимізованим і модифікованим методом, розробленим з урахуванням рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії, без піридоксальфосфату.

3. Вимірювання артеріального тиску (АТ) в дослідженні проводилось аускультативним методом за допомогою визначення тонів Короткова з накладанням манжети на плече та використанням тонометра та фонендоскопа .

4. Електрокардіографія (ЕКГ) – це найдоступніша методика реєстрації й дослідження електричних полів, що утворюються при роботі серця, яка дозволяє об'єктивно оцінити стан серця. Електрокардіографія являє собою недорогий, але коштовний метод електрофізіологічної інструментальної діагностики в кардіології. Прямим результатом електрокардіографії є одержання електрокардіограми - графічної вистави різниці потенціалів виникаючих у результаті роботи серця, що й проводяться на поверхню тіла. На ЕКГ відбивається усереднення всіх векторів потенціалів дії, що виникають у певний момент роботи серця.

5. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла. Для визначення ступеню ожиріння застосовували індекс маси тіла (ІМТ). Ступінь ожиріння визначали за класифікацією ВООЗ.

Індекс маси тіла (ІМТ) — величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси людини та його зросту, й тим самим, непрямо оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною, надмірною (ожиріння).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховується за формулою:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де m – маса тіла, кг; h – зріст, м.

Оцінка індексу маси тіла проводиться згідно слідуєчих критеріїв:

< 18,5 - недостатня маса тіла; 18,5-24,9 - норма; 25,0-29,9 - надлишкова маса тіла; 30,0-34,9 – ожиріння, I ступень; 35,0-39,9 - ожиріння, II ступень; > 40,0 - ожиріння, III ступень.

Надлишкова маса тіла – один з факторів ризику для здоров'я і зазвичай є наслідком ожиріння.

6. Ехокардіографія - ультразвукове дослідження серця, застосовується для вивчення структури самого серця й навколишніх його тканин, виявлення рідини в перикардіальній порожнині й внутрішньопорожнинних тромбів, а також для дослідження функціонального стану серця. Метод ехокардіографії не має ускладнень, його найчастіше і найбільш ефективно застосовують для оцінки стану серцево-судинної системи.

7. Тест 6-хвилинної ходи.

В рутинній практиці і при відсутності спеціального обладнання для оцінки фізичної толерантності і об'єктивізації функціонального статусу хворих можливо використовувати тест ходи на протязі 6 хвилин, який відповідає субмаксимальному навантаженню. Умови проведення цієї проби вкрай прості: розмічений через 1 метр коридор, годинник з секундною стрілкою і чітке пояснення задачі хворому □ він повинен пройти по цьому коридору в допустимо швидкому для нього темпі максимальну дистанцію за 6 хвилин (якщо хворий зупиняється для відпочинку, затрачений для цього час включається в загальний залік). Результати тесту дозволяють визначити функціональний клас за даними, наведеними у таблиці:

ФК СН за НУНА	Дистанція 6-хвилинної ходи
0	> 550
1	425-550
2	301-425
3	151-300
4	<150

8. Статистичний метод

Статистичну обробку отриманих результатів виконано стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм «Statistica6.0» та програми «Microsoft Excel». Результати представлені як $M \pm SD$, де M – середнє значення показника, SD – середнє квадратичне відхилення. Достовірність різниць між вивчаємими показниками визначали за допомогою двовибіркового t -критерію Ст'юдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ДАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Клінічна характеристика хворих.

В дослідження увійшли 60 хворих на ІХС з супутньою АГ які склали дві клінічні групи. Хворі обох груп були зіставні за статтю та віком.

Таблиця 3.1.1

Розподілення хворих за статтю.

Показник	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
	Абс.	М±SD , %	Абс.	М±SD , %
Чоловіки	14	46,66±6,26	17	56,66±5,98
Жінки	16	53,34±6,26	13	43,34±5,98
Середній вік		51,5±6,70		51,5±6,40
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі				

Антропометричні дані – середні значення росту, маси тіла, а також індексу маси тіла – не мали суттєвих відмінностей в обох групах пацієнтів. Оцінка індексу маси тіла показала його підвищення у 23 (76,67%) хворих в першій групі та у 19(63,33%) хворих у другій, у одного пацієнта з першої та другої групи виявили ожиріння I ступеня. Таким чином ,оцінка ІМТ у хворих виявила підвищення даного параметру по мірі тяжкості протікання захворювання, дослідження підтверджує той факт, що надмірна вага викликає метаболічні зсуви в організмі і веде до виникнення тяжкої патології. Відсутність контролю веде до прогресування ожиріння, артеріальної гіпертензії, розповсюдженню атеросклерозу, ІХС.

Таблиця 3.1.2

Антропометричні дані хворих досліджуваних груп.

Показник	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
	Абс.	M±SD, %	Абс.	M±SD, %
Зріст, см		172±8,60		169±7,80
Маса, кг		76±9,40		75±9,60
ІМТ		26,17±2,13		26,36±2,51
ІМТ вище норми	23	76,67±6,21	19	66,67±6,72
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі				

Наші дані співпадають з рядом досліджень, зокрема Фремінгемського, яке показало, що більш ніж 70% пацієнтів з АГ мають надлишкову масу тіла і більш ніж 45% осіб з надлишковою масою тіла страдають на АГ. На кожний додатковий кілограм маси тіла ризик розвитку АГ підвищується на 5%. Якщо вжити заходи для зниження маси тіла на 5-10%, то це призведе до клінічно значущого зменшення вираженості метаболічних факторів ризику розвитку АГ та ІХС.

За своїми клінічними характеристиками групи суттєво не відрізнялись.

Більшість пацієнтів довгий час хворіють на ІХС, АГ, у п'яťох осіб в анамнезі цукровий діабет, у більшості - надлишкова маса тіла, у одного з кожної групи - ожиріння, тобто всі вони входили в групу високого коронарного ризику, а отже, потребували інтенсивних немедикаментозних та медикаментозних заходів вторинної профілактики, передбаченими існуючими рекомендаціями. В той же час аналіз анамнестичних даних показав, що адекватна гіпотензивна терапія при якій

були досягнуті цільові рівні АТ мала місце тільки у 68% хворих, гіполіпідемічна терапія призначалася тільки в 53% пацієнтів (в більшості випадків ці препарати використовувались епізодично), рекомендації по зміні стилю життя отримувала більшість хворих , але виконувало їх не більше 30%. Таким чином, нами відмічена невідповідність тактики ведення хворих як вітчизняним ,так і міжнародним рекомендаціям.

Таблиця 3.1.3

Наявність факторів ризику та спадковий анамнез хворих.

Показник	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Тютюнопаління	14	46,67	12	40,0
Вживання алкоголю	10	33,3	11	36,67
Наявність стресу	17	56,67	14	46,67
Гіподинамія	24	80,0	26	86,67
Розлади сну (храп, апное)	19	63,33	20	66,67
Наявність інших захворювань в т.ч. ЦД	14	46,67	13	43,32
Спадковість обтяжена по ССЗ	7	23,3	9	30,0
Гіполіпідемічна терапія	15	50,0	17	56,67
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі				

Вивчення особливостей формуючого стилю життя виявило досить значну поширеність шкідливих звичок, а саме, тютюнопаління та вживання алкогольних напоїв, серед обстежуваних . В першій групі ці показники становили 46,67% та 33,3% відповідно, в другій групі суттєвих відмінностей не виявлено: тютюнопаління - 40 %, вживання алкоголю - 31,67%. Досить велика частина пацієнтів першої та другої групи віддавали перевагу гіподинамічному стилю життя – 83,5%. При з'ясуванні можливих розладів сну вони також були виявлені у 2/3 пацієнтів обох груп. Майже

половина респондентів обох груп відмічали супутні захворювання. В першій групі цей показник становив 46,65%, в другій - 43,32%.

При вивченні клініко - анамнестичних даних виявлено, що майже 80% пацієнтів на ІХС з супутньою артеріальною гіпертензією обох груп скаржаться на періодичні болі в ділянці серця, 68% на головний біль та головокружіння, загальну слабкість, 95% - на задишку при фізичному навантаженні і більше 30% на перебої в роботі серця. Достовірної різниці між показниками обох груп не виявлено.

Таблиця 3.1.4

Особливості клініко - анамнестичних даних хворих.

Ознака	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Біль в ділянці серця	23	76,6	25	83,3
Серцебиття	12	40,0	14	46,7
Перебої в роботі серця (скарги)	8	26,6	11	36,6
Задишка при фіз.навантаженні	29	96,7	28	93,3
Головокружіння	19	63,5	23	76,6
Головний біль	21	70,0	20	67,0
Загальна слабкість	16	53,3	14	46,7
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі				

Вихідний рівень ЧСС та артеріального тиску в обох групах суттєво не відрізнявся. В обох групах відмічалось суттєве підвищення показників артеріального тиску і невідповідність їх рекомендаціям Європейського товариства з гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства. Автори цих рекомендацій у 2007 році знизили цільові рівні АТ для хворих на ІХС або її еквіваленти (атеросклероз сонних артерій, артерій нижніх кінцівок, аневризма аорти) до 130/80 мм.рт.ст.. Такі самі цифри АТ рекомендуються як цільові для первинної профілактики у осіб з високим ризиком розвитку ІХС.

Таблиця 3.1.5

Показники артеріального тиску хворих в досліджуваних групах.

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	середні значення, M±SD	середні значення, M±SD
ЧСС, уд.за.хв.	71±6,3	70±3,6
АТсист., мм.рт.ст.	162±9,1	165±10,0
АТдіаст., мм.рт.ст.	100±5,38	98±16,6
АТср., мм.рт.ст.	125±5,92	125±11,0
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі		

При дослідженні ліпідного спектру крові у всіх пацієнтів при першому обстеженні виявлено порушення обміну ліпідів: рівень загального ХС у хворих першої групи \square 5,45±0,84 ммоль/л, у хворих другої \square 5,6±0,79 ммоль/л, відповідно ХС ЛПНЦ – 4,17±0,86 та 4,41±0,85 ммоль/л, середні значення коефіцієнту атерогенності \square 3,85±1,78 та 3,89±1,49, що не відповідає цільовим рівням, рекомендованим для хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, у 23,3% пацієнтів виявили виражену гіпертригліцеридемію, майже у 1/2 - зниження рівню ХС ЛПВЩ.

Достовірної різниці між групами виявлено не було.

Таблиця 3.1.6

Показники ліпідного спектру крові.

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
ЗХС, ммоль/л	5,45±0,84	5,6±0,79
ЗТГ, ммоль/л	1,5±0,59	1,5±0,39
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,25	1,17±0,19
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,3±0,12	0,3±0,079
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	4,17±0,86	4,41±0,85
КА	3,85±1,78	3,89±1,49
Примітка: *- наявність достовірної різниці між групами n – кількість пацієнтів в групі		

Для визначення функціонального класу та контролю ефективності проведеної терапії виконувався тест 6-хвилинної ходи

Результати 6-хвилинної тест-ходи виявили наявність ФК II у 22 хворих (73,4%) першої групи і у 21 хворого другої групи (70,0%) , у 4 (13,3%) хворих з першої та другої груп □ ФК I , а у 4(13,3%) першої групи і 5(16,7%) другої групи ФК III.

Таблиця 3.1.7

Результати тесту 6-хвилинної ходи.

Функціональний клас	Група 1		Група 2	
	n=30	%	n=30	%
ФК I	4	13,3	4	13,3
ФК II	22	73,4	21	70,0
ФК III	4	13,3	5	16,7
Дистанція,м M±SD	389±63,2		371±75,1	
Примітка: * - наявність достовірної різниці між групами				

Таким чином отримані дані вказують , що у пацієнтів обох груп спостерігалися виражені порушення ліпідного обміну,показники артеріального тиску більшості респондентів не відповідали цільовому рівню, мав місце досить високий відсоток шкідливих звичок,переважна більшість вела гіподинамічний стиль життя. При проведенні тесту 6-хвилинної ходи було виявлено знижену толерантність до фізичного навантаження. Достовірної різниці між отриманими показниками в обох групах не було.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ В ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Оцінка ефективності запропонованих схем терапії проводилась за результатами шести місяців лікування.

Гіполіпідемічна терапія справила нормалізуючий вплив на показники ліпідного спектру крові в обох групах, проте в другій групі хворих спостерігалось більш виражена динаміка показників ліпідного спектру .

Рівень загального ХС знизився вже в перші місяці лікування та достовірно продовжував знижуватись в послідуючі місяці лікування, перша група – на 18,87% ($p < 0,001$), друга – на 22,64% ($p < 0,001$). Зниження ХС ЛПНЩ відмічався з першого місяця прийому гіполіпідемічних препаратів. В цілому вже через 6 місяців лікування ХС ЛПНЩ знизився в першій групі на 24,04% ($p < 0,001$), в другій - на 30,35% ($p < 0,001$), рівень ТГ на 8,33% та 11,94% відповідно. В обох групах лікування відмічається позитивна динаміка рівнів ХС ЛПВЩ (таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.2.1

Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії.

Показник	Група 1			Група 2			Достовірність показників в між групами в ході лікування
	до лікування	після лікування	динаміка, %	до лікування	після лікування	динаміка, %	
ЗХС	5,45±0,84	4,45±0,65	18,86±1,31	5,6±0,79	4,2±0,32	22,64±6,73	p ≤ 0,001
ЗТГ	1,5±0,59	1,4±0,57	8,33±2,44	1,5±0,39	1,3±0,27	11,94±5,61	p ≤ 0,01
ХС ЛПВЩ	1,2±0,25	1,21±0,25	- 1,11±0,33	1,17±0,19	1,21±0,15	- 1,55±12,5	p ≤ 0,05
ХС ЛПДНЩ	0,3±0,11	0,28±0,11	8,33±2,44	0,3±0,07	0,026±0,05	11,94±5,61	p ≤ 0,01
ХС ЛПНЩ	4,17±0,86	3,19±0,68	24,04±2,29	4,41±0,85	2,82±0,42	30,34±7,88	p ≤ 0,001
Примітка: *							

В обох групах при проведенні лікування спостерігалось зниження рівня АТ ($p < 0,001$), проте в другій групі цільового рівня достигла більшість пацієнтів, достовірної різниці між групами не було, що можна пояснити тим, що ані аторвастатин, ані омега-3-ПНЖК не мають прямого впливу на рівень артеріального тиску (таблиця 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Динаміка показників АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Показник	Група 1			Група 2			Достовірність показників між групами в ході лікування
	до лікування	після лікування	динаміка, %	до лікування	після лікування	динаміка, %	
АТ сист., мм.рт.ст.	162±9,1	140±5,48**	14,41±4,01	165±10	135±3,52**	13,9±5,78	P ≥ 0,05
АТ діаст., мм.рт.ст.	100±5,38	81,0±6,64**	17,28±6,96	98±6,6	75±3,16**	20±8,11	P ≥ 0,05
АТ серед., мм.рт.ст.	125±5,92	106,04±5,33**	15,28±3,69	125±11	105,2±2,65**	15,35±1,039	p ≥ 0,05
Примітка: *** - наявність достовірної різниці (p<0,01), ** - наявність достовірної різниці (p<0,001), * - наявність достовірної різниці (p<0,05)							

При проведенні тесту 6-хвилинної ходи через 6 місяців терапії в обох групах спостерігалось покращення результатів, проте в другій групі тенденція до збільшення дистанції, пройденої під час тесту була більш вираженою, тобто відмічалось підвищення толерантності до фізичних навантажень зі зміною функціонального класу .

Таблиця 3.2.3

Показники тесту 6-хвилинної ходи за результатами 6 місяців лікування.

Функціональний клас	Група1 до лікування (n,%)	Група1 після лікування (n,%)	Група 2 до лікування (n,%)	Група 2 після лікування (n,%)
ФК 1	4 (13,3)	14 (46,7)	4 (13,3)	17 (56,6)
ФК 2	22 (73,4)	14 (46,7)	21 (70,0)	11 (36.6)
ФК 3	4 (13,3)	2 (6,66)	5 (16,7)	2 (6,8)
Дистанція,м M±SD	389±63,2	427,5±63,3	371±75,1	430±77,44

У жодного пацієнта, що взяв участь в дослідженні, не було зареєстровано тяжких побічних ефектів . Проте в першій групі у 7 (23,3%) хворих були скарги на відчуття тяжкості в правому підребер'ї, у 4(13,3%) – диспепсичні явища та болі в животі, у 3 – больові відчуття у суглобах . В групі 2 тяжкість в правому підребер'ї відмічало тільки 6% пацієнтів, на диспепсичні явища та минуше відчуття рибного смаку в роті скаржилось 20% хворих, які минули на першому місяці лікування (таблиця 4.4). В 1 групі (прийом 40 мг аторвастатину на добу) спостерігалось незначне підвищення активності трансаміназ ($p < 0,001$), що не потребувало відміни препарату (таблиця 3.3.4).

Таблиця 3.2.4

Побічні ефекти, що виникали під час лікування у хворих в досліджуваних групах.

Показник	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Болі в правому підребер'ї	7	23,3	2	6,7
Болі в животі	4	13,3	0	0
Диспепсичні явища	2	6,7	5	16,7
Міальгії, болі в спині, суглобах	3	10	0	0
Присмак риби в роті, відрижка з рибним смаком	0	0	7	23,3

Таблиця 3.2.5

Вплив гіполіпідемічної терапії на рівень трансаміназ.

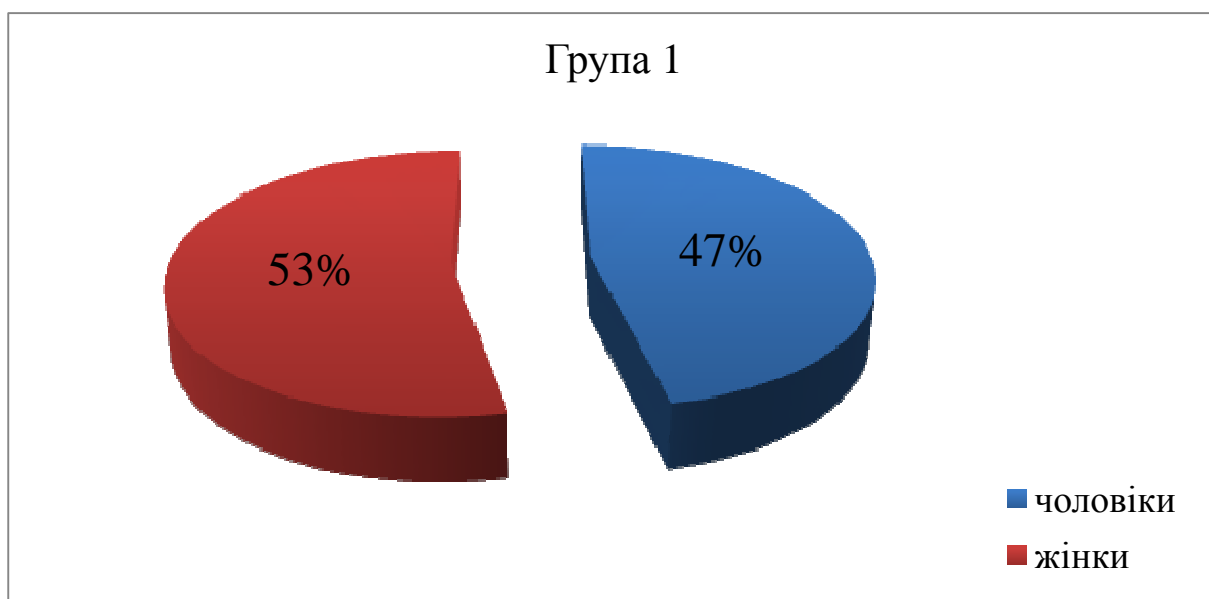
	Група 1, n=30			Група 2, n=30			p
	до лікування	після лікування	динаміка,%	до лікування	після лікування	динаміка,%	
АлАТ	0,34 ±0,12	0,53 ±0,19 **	52,94 ±23,22	0,34 ±0,12	0,37 ±0,13	7,98 ±10,3	p<0,001
АсАТ	0,2 ±0,1	0,32 ±0,14 **	50,0 ±21,71	0,2 ±0,09	0,21 ±0,1	7,95 ±8,46	p<0,001
Примітка: ** - наявність достовірної різниці (p < 0,001)							

За результатами Ехо-КГ спостерігалась тенденція до покращення показників морфо-функціонального стану серця в обох групах. Різниця показників між групами не була достовірною ($p > 0,05$).

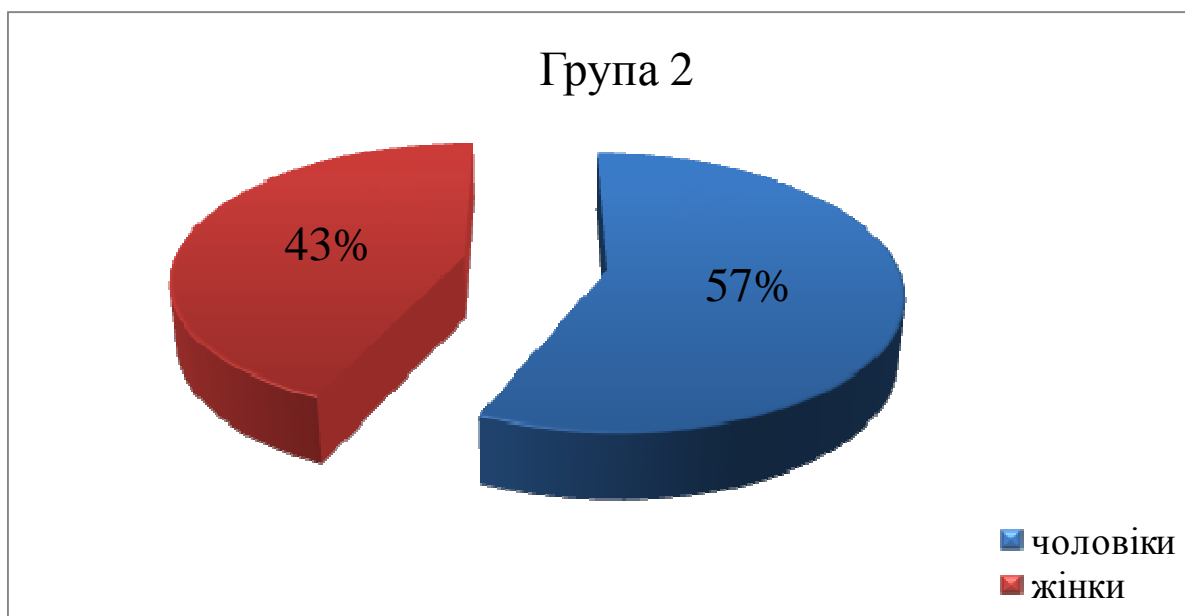
РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз отриманих результатів показав, що достовірної різниці між двома групами пацієнтів не було. Групи були зіставні за віком і статтю.

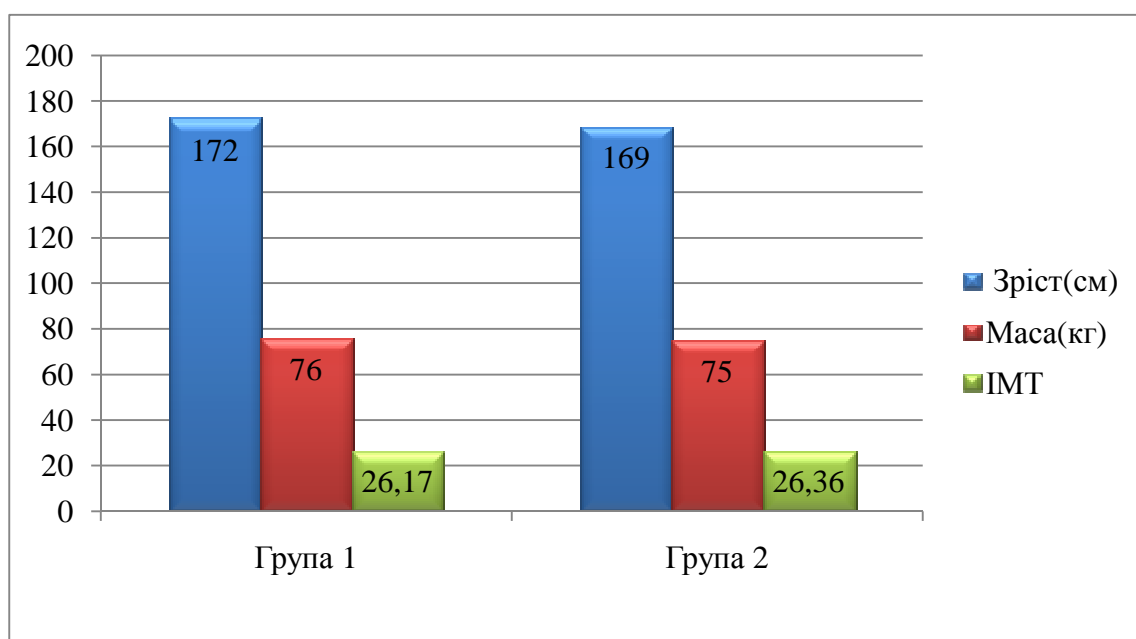


Малюнок 4.1 Розподіл пацієнтів першої групи за статтю.



Малюнок 4.2 Розподіл пацієнтів другої групи за статтю.

Антропометричні дані - середні значення зросту, маси тіла, а також індексу маси тіла – не мали суттєвих відмінностей в обох група пацієнтів. Вивчення індексу маси тіла показало його збільшення у 23 ($76,67 \pm 6,21\%$) в першій групі та у 19 ($66,67 \pm 6,72\%$) в другій групі. Оцінка ІМТ у хворих виявила підвищення даного параметру по мірі тяжкості протікання захворювання.

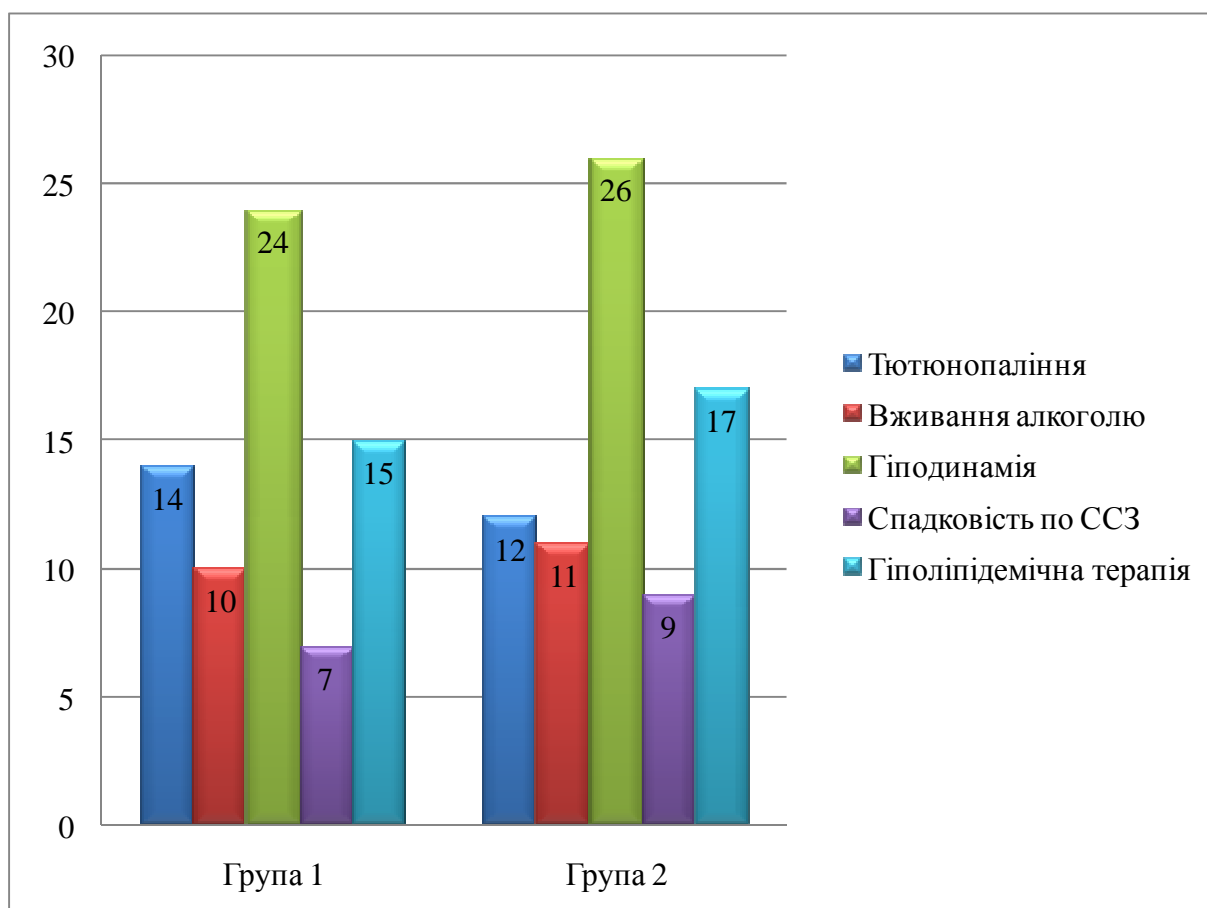


Малюнок 4.3 ІМТ та антропометричні дані хворих в досліджуваних групах.

Слід зазначити, що досить велика кількість хворих як в першій, так і в другій групах не дотримувались рекомендацій зі зміни стилю життя. Частота табакопаління склала 47% в першій, та 40% в другій групі. Періодичне вживання алкогольних напоїв було дещо меншим, але спостерігалось майже у 1/3 пацієнтів. Досить велика частина пацієнтів першої (80%) та другої групи (87%) віддавали перевагу гіподинамічному стилю життя. Майже половина респондентів обох груп відмічали супутні

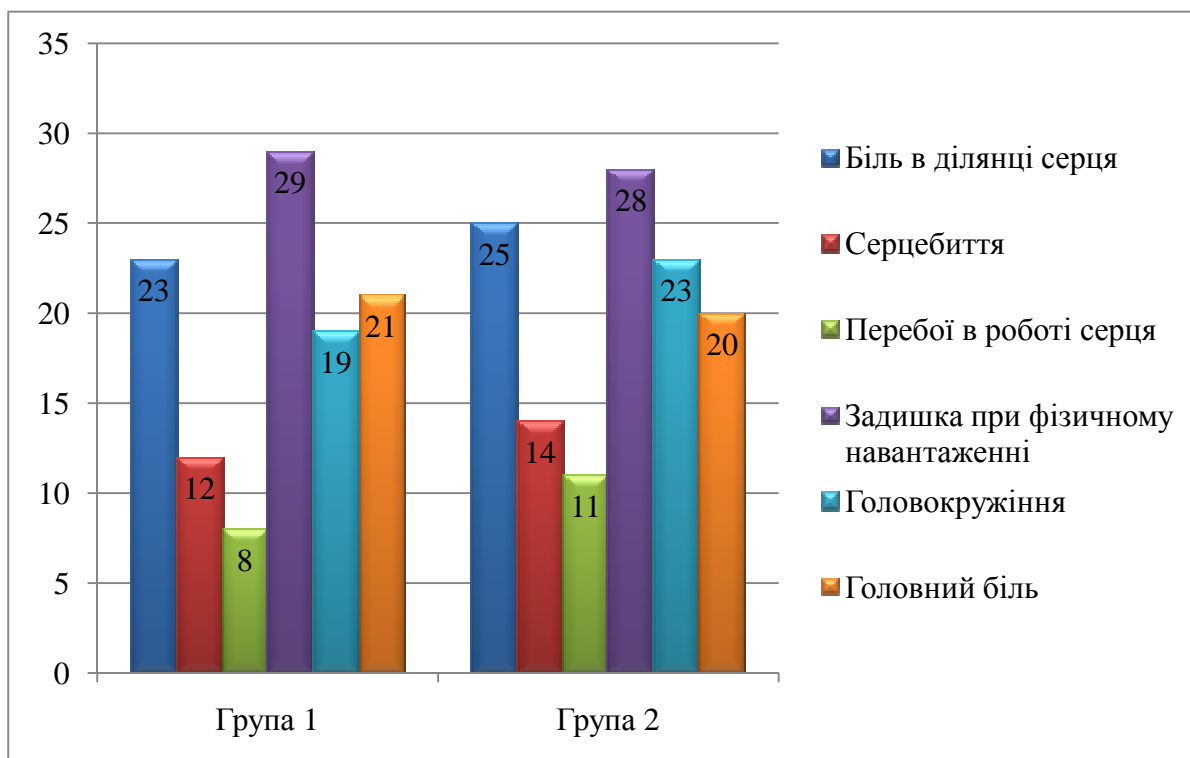
захворювання, у 7 респондентів першої та у 9 – другої груп, має місце обтяжена спадковість по серцево – судинним захворюванням.

Слід відзначити, що гіполіпідемічну терапію отримувало не більше 53% пацієнтів (в більшості випадків ці препарати використовувались епізодично).



Малюнок 4.4 Наявність факторів ризику та особливості формуючого стилю життя.

При вивченні клінічних даних встановлено, що майже 70% хворих обох груп скаржились на головний біль, головокружіння, 80% - на періодичні болі в ділянці серця, майже 95% - на задишку при фізичному навантаженні і більше 30% (8 пацієнтів першої і 11 пацієнтів другої групи) відмічали перебої в роботі серця. Достовірної різниці між показниками обох груп не виявлено.



Малюнок 4.5 Особливості клініко – анамнестичних даних хворих.

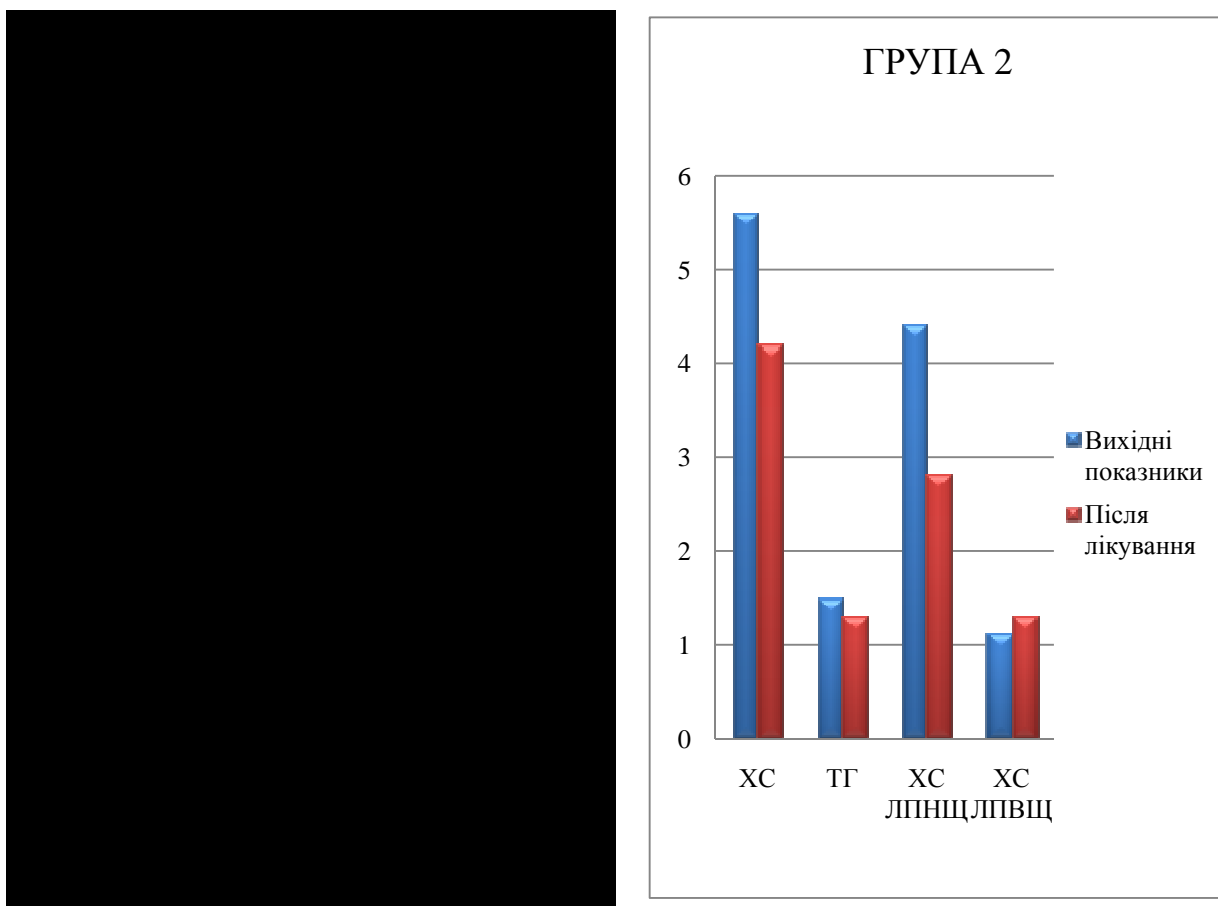
На протязі шестимісячного дослідження стан пацієнтів був стабільним. У більшості хворих відмічено стійке зниження рівня артеріального тиску, проте в другій групі цільових рівнів артеріального тиску досягла більшість пацієнтів. Середні значення систолічного та діастолічного тиску достовірно знизились в порівнянні з вихідним рівнем (на 14 та 18,5 мм.рт.ст. відповідно). Цей ефект пов'язаний із залученням ω -3 ПНЖК в корекцію порушеної функції артеріальної стінки і обумовлений зменшенням вмісту метаболітів арахідонової кислоти, які мають вазоконстрикторну дію. Арахідонова кислота і ЕПК конкурують між собою за ферменти синтезу ейкозаноїдів (циклоксигеназу, ліпоксигеназу) в тромбоцитах та лейкоцитах. Відомо, що PGF3 і TxA3, що утворюються з ЕПК (ω -3), є слабшими вазоконстрикторами, медіаторами запалення та індукторами агрегації тромбоцитів, ніж PGF2 і TxA2, які синтезуються з арахідонової кислоти (ω -6). У той же час, PGI3 (метаболіт ЕПК) настільки ж потужний вазодилататор та антиагрегант, як і простагландин PGI2 (метаболіт арахідонової кислоти).

Таким чином, спектр біологічних ефектів ейкозаноїдів, які виникають з ω -3 ПНЖК, характеризується переважанням протизапальної, антиагрегаційної і вазодилатуючої дії, на відміну від ейкозаноїдів, що синтезуються в класичному каскаді арахідонової кислоти. Крім того, ДГК зменшує спорідненість рецептора $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ тромбоцитів до своїх лігандів. Співвідношення концентрацій ω -6 і ω -3 ПНЖК в раціоні незалежно корелює з ризиком ІХС і атеротромботичних ускладнень.



Малюнок 4.6 Динаміка показників АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам шести місяців терапії.

У всіх хворих при першому дослідженні виявлено порушення обміну ліпідів. Аналізуючи показники біохімічного дослідження крові, встановлено, що показники ліпідного спектру на початку лікування не мали достовірної різниці і склали: ЗХС - $5,45 \pm 0,84$ ммоль/л в групі 1 та $5,6 \pm 0,79$ ммоль/л в групі 2, ТГ - $1,5 \pm 0,59$ та $1,5 \pm 0,39$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $4,17 \pm 0,86$ ммоль/л в першій та $4,41 \pm 0,85$ ммоль/л в другій групі. ХС ЛПВЩ в першій та другій групах склав $1,2 \pm 0,25$ ммоль/л та $1,17 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно. Середні значення коефіцієнту атерогенності \square $3,85 \pm 1,78$ та $3,89 \pm 1,49$, що не відповідає цільовим рівням, рекомендованим для хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень.



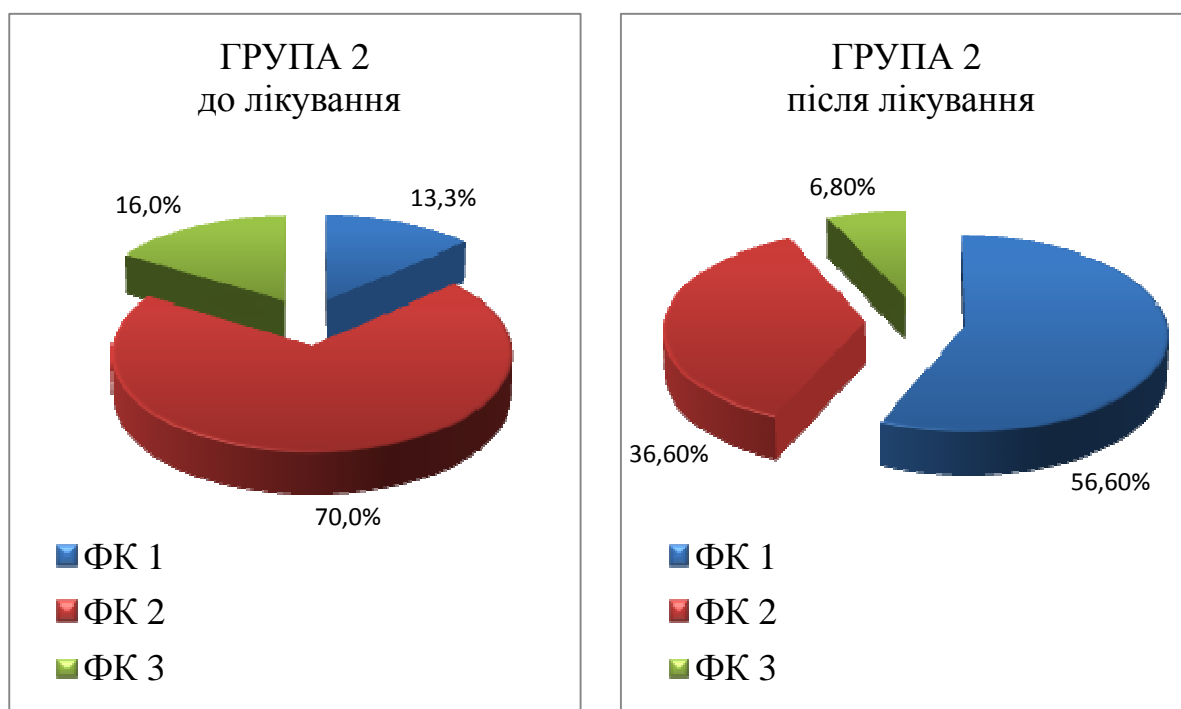
Малюнок 4.7 Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії.

Гіполіпідемічна терапія виявила нормалізуючий вплив на ліпідний спектр крові і мала виражений ефект в обох групах, проте в другій групі спостерігалось більш виражене зниження показників. Рівень загального ХС знизився вже в перші місяці лікування та достовірно продовжував знижуватись в послідуочі місяці лікування, перша група – на 18,87% ($p < 0,001$), друга – на 22,64% ($p < 0,001$). Зниження ХС ЛПНЩ відмічався з першого місяця прийому гіполіпідемічних препаратів. В цілому вже через 6 місяців лікування ХС ЛПНЩ знизився в першій групі на 24,04% ($p < 0,001$), в другій - на 30,35% ($p < 0,001$), рівень ТГ на 8,33% та 11,94% відповідно. В обох групах лікування відмічається позитивна динаміка рівнів ХС ЛПВЩ.

При проведенні тесту 6-хвилинної ходи через 6 місяців терапії в обох групах спостерігалось покращення результатів, проте в другій групі тенденція до збільшення дистанції, пройденої під час тесту була більш вираженою, тобто відмічалось підвищення толерантності до фізичних навантажень зі зміною функціонального класу.

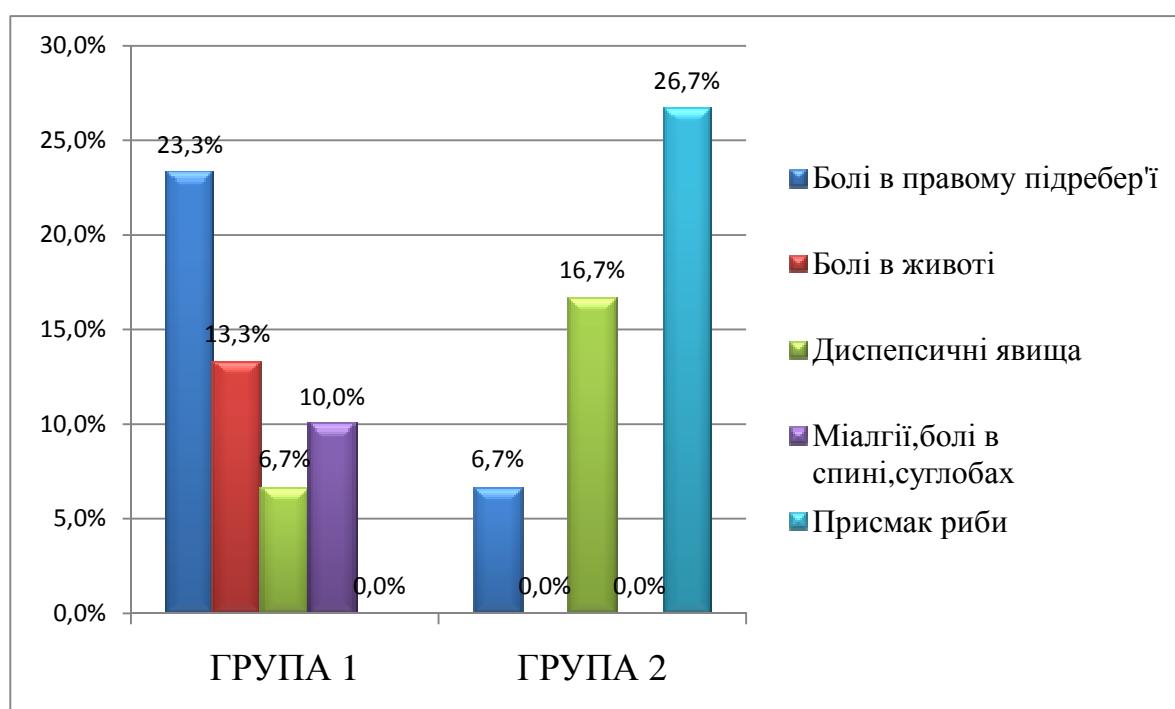


Малюнок 4.8 Зміна функціонального класу у пацієнтів першої групи за результатами шести місяців лікування.

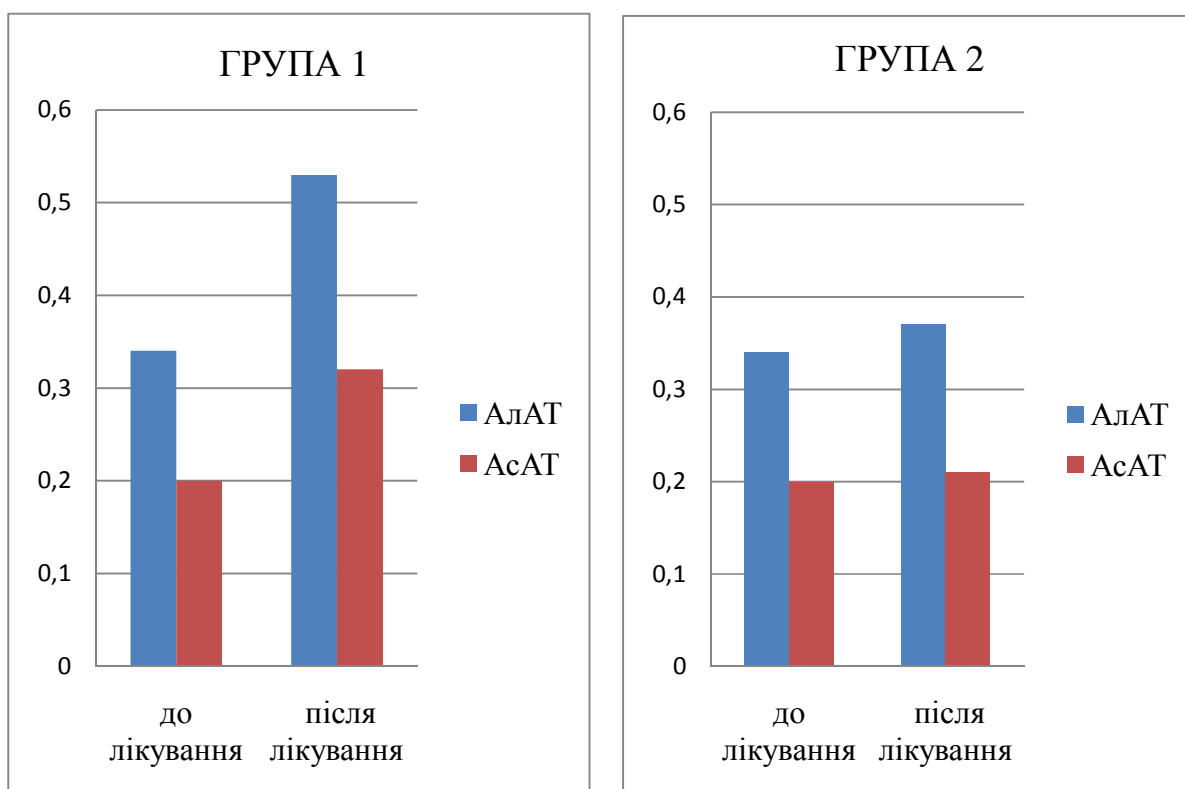


Малюнок 4.9 Зміна функціонального класу у пацієнтів першої групи за результатами шести місяців лікування.

У жодного пацієнта, що взяв участь в дослідженні, не було зареєстровано тяжких побічних ефектів . Проте в першій групі у 7 (23,3%) хворих були скарги на відчуття тяжкості в правому підребер'ї, у 4(13,3%) – диспепсичні явища та болі в животі, у 2 (6,7) – больові відчуття у суглобах. В групі 2 тяжкість в правому підребер'ї відмічало тільки 6% пацієнтів, на диспепсичні явища та минуше відчуття рибного смаку в роті скаржилось 20% хворих, які минули на першому місяці лікування . В першій групі (прийом 40 мг аторвастатину на добу) спостерігалось незначне підвищення активності трансаміназ ($p < 0,001$), що не потребувало відміни препарату.



Малюнок 4.10 Побічні ефекти, що виникали під час лікування у хворих в досліджуваних групах.



Малюнок 4.11 Впів гіполіпідемічної терапії на рівень трансаміназ.

ВИСНОВКИ

1. При проведенні оцінки клініко-лабораторного статусу хворих на ІХС з супутньою АГ було виявлено, що усі обстежені хворі відносилися до групи надвисокого ризику через наявність комбінації декількох факторів ризику та порушень ліпідного обміну.

2. При вивченні ефективності гіполіпідемічної терапії аторвастатином було отримано стійкий виражений гіполіпідемічний ефект у всіх пацієнтів.

3. При оцінці гіполіпідемічного ефекту запропонованої комбінованої терапії середніми дозами аторвастатину та ПНЖК класу омега-3 гіполіпідемічний ефект був зіставний з високодозовою терапією аторвастатином, при цьому в групі комбінованої терапії відмічено більш значуще достовірне зниження рівня атерогенних фракцій ліпідів. Також відмічена більш виражена позитивна динаміка рівнів ХС ЛПВЩ.

4. При проведенні порівняльної оцінки терапій аторвастатином та терапії аторвастатином в комбінації з омега-3 ПНЖК було виявлено, що комбінована терапія супроводжувалася більш вираженим гіполіпідемічним ефектом, ніж монотерапія аторвастатином.

5. При використанні запропонованої комбінованої терапії аторвастатином (20 мг) з омега-3 ПНЖК відмічено кращу переносимість лікування в порівнянні з монотерапією статинами. При оцінці лабораторних показників було виявлено більш виражене підвищення рівнів трансаміназ в групі монотерапії аторвастатином (40 мг), проте ні в першій ні в другій групі підвищення рівня трансаміназ не потребувало відміни препаратів, а також не було зареєстровано інших тяжких побічних ефектів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії та зниження рівня побічних ефектів необхідно використовувати комбіновану терапію середніми дозами статинів (20мг) з препаратами омега-3 поліненасмчених жирних кислот (1000мг).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лущик У.Б Чому сьогодні не зменшуються показники захворюваності та смертності пов'язані із серцево-судинною патологією / Лущик У.Б., Алексеєва Т.С., Новицький В.В. // Практична ангіологія.-2010.-№3(32).- С.3-8
2. І.М.Горбась Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування / І.М.Горбась // Практична ангіологія.-2010.-№ 9-10(38).- С.5-12.
3. Основы кардиологии.Принципы и практика / Под ред. Проф. Клива Розендорффа – [2-е изд] □ Львов:Медицина світу, 2007. – 1060с.,ил.

4. Матеріали Х Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23–25 вересня 2009 р.) // Журнал академії медичних наук України. - 2009. - № 3 Том15.-С.616 - 620.
5. Кардіологи підсумовують програму боротьби з артеріальною гіпертензією // Медичний вісник. - 2010. - №8.- С.1-2.
6. Н.И.Швец Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы в практике терапевта / Н.И.Швец, Т.М.Бенца, О.А.Федорова Учебное пособие. -Киев,2008. – 1000с.
7. Лечение артериальной гипертензии, как часть профилактики и лечения ишемической болезни сердца. Заявление Совета Американской кардиологической ассоциации по изучению высокого артериального давления и советов по клинической кардиологии, эпидемиологии и профилактике // Мистецтво лікування. – 2010. - № 5(71). – С.3-4.
8. В.Н.Титов Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз / В.Н.Титов // Триада. – 2008. – 343с.
9. Н.Н.Аничков Атеросклероз и инфаркт миокарда // Медгиз. – 1959. – 316с.
10. Титов, В. Н. Атеросклероз - проблема общей биологии: нарушение биологических функции питания и эндозкологии // Успехи современной биологии. - 2009. - Т. 129, N 2. - С. 124-143.
11. Аронов Д.М. Сердечно-сосудистая система и омега-3полиненасыщенные жирные кислоты // Здоровье Украины. — 2006. — № 24/1. — С. 71.
12. В.Н.Титов Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертензии // Вопросы медицинской химии. – 1999. - № 6.

13. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2 т., т.1. – Киев,1998. – 702с.
14. Все о холестерине: Национальный доклад; под ред. Академика РАМН Л.А. Бокерия, академика РАМН Р.Г. Оганова. – М.:НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН.2010. – 180с.
15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр // Москва. – 2009. – с.80.
16. Титов В.Н. Атеросклероз как патология эссенциальных полиеновых жирных кислот. Биологические основы атерогенеза. // М.: Алтус, 2004.
17. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. // Кардиоваск. тер. и профил. – 2006. -№ 5. – с.58–63.
18. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. // Кардиоваск. тер. и профил. – 2004. - № 4.- с. 4–11.
19. Прохорович Е.А. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 в профилактике и лечении артериальной гипертензии и ее осложнений // Практикующий врач. — 2006. — Т. 1, 2–5.
20. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Нарушение обмена жирных кислот при атеросклерозе и возможности его коррекции // Кардиология. - 2006. - № 12.- С. 30-31.
21. Курс лекцій з клінічної кардіології // За ред. д-ра мед. наук, проф. В.Й.Целуйко. – Х.: «Гриф»,2004. – 576с.

22. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике. // Методические рекомендации. — 2007. — № 2, 4. — с.16.
23. Кухарчук В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза. //Тер. арх. 1996. - №12. – с. 5-8
24. Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 4 (4). – с. 101- 107.
25. Оганов Р.Г., Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. // Русс. мед. Журнал. – 2002. - № 13(19). – с.1-6.
26. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний// Международный медицинский журнал. — 2002. — № 2. — С. 202-205.
27. Либов И. А., Гулькикова О. С. Некоторые клинические аспекты применения статинов для лечения больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемиями. // Московский медицинский журнал. — 2001. — № 12. —С.14-15.
28. Лутай М. И., Слободской В. А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значения и возможные пути коррекции. Часть III. Возможные пути коррекции дисфункции эндотелия (роль статинов и некоторых веществ) // Український кардіологічний журнал. — 2001. — № 5. —С.88-94.
29. Лутай М. І. Попередження та медикаментозне лікування ішемічної хвороби серця // Лікування та діагностика. — 2001. — № 3. — С. 19-25.
30. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. // М.: Медицина.-1995.-247с.
31. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики та

лікування .За ред. В. М. Коваленко та М. І. Лутай. // К.: Моріон. - 2002. - 72 с.

32. А.Л.Вёрткин, Е.А. Прохорович, Т.В.Кульниченко, А.П.Черемшанцева. Острый коронарный синдром: принципы ведения на догоспитальном этапе.// Фарматека - 2008.-№11.- С.52-56

33. Е.А.Прохорович, Т.В. Кульниченко. Зачем нам нужны статины? // Справочник поликлинического врача - 2009. -№1.- С.20-23

34. Е.А.Прохорович, Т.В. Кульниченко. Эффекты высокодозовой терапии аторвастатином у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ // Терапевт-2009. -№ 4. - С.4-13

35. Е.А.Прохорович, Т.В. Кульниченко. Сравнительная эффективность и безопасность двух режимов гиполипидемической терапии у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ // Неотложная терапия-2009.-№ 1-2(35-36).-С.134-138.

36. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Прил. 2. // Кардиоваск. тер. проф. – 2008. - №7(6).

37. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. // М.: МЗ РФ, 2001.

38. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. //Кардиоваск. тер. и проф. - 2007.- № 6 (3). – с. 68–75.

39. Топчий И.И., Горбач Т.В., Кириенко А.Н., Денисенко В.П. Влияние Омега-3 ненасыщенных кислот на показатели антиоксидантных систем, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных с диабетической

нефропатией и артериальной гипертензией // Кровообращение и гемостаз. — 2007. — № 3. — С. 68-72.

40. Т.В.Костенко, Т.Г.Височанська Артеріальна гіпертензія. Як її контролювати, щоб жити // likarinfo – 2010.

41. Титов В.Н. // Вестник РАМН. - 1999. - № 10. - С. 53.

42. О.А.Кисляк, Г.С.Верещагина, Ф.М.Хаутиева Ишемическая болезнь сердца и статины // Болезни сердца и сосудов. – 2009. - №1

43. Т.Е.Морозова, О.А.Варганова, Т.Б.Андрущишина Профилактика ишемической болезни сердца: рациональный выбор фармакотерапии // Болезни сердца и сосудов. – 2009. - №4

44. О.М.Драпкина, О.Н.Дикур Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию // Болезни сердца и сосудов. – 2010. - №1

45. Ю.А.Карпов Липидоснижающая терапия – важная составляющая в лечении артериальной гипертензии // Справочник поликлинического врача. – 2008. - №1

46. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1581–3.

47. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.

48. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E, EuroMedStat group. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ* 2004; 328: 385–6
49. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–32.
49. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39–III43.
50. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–95
51. . Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002; 105: 933–8
52. Kalinowski L, Dobrucki LW, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and eNOS expression through inhibition of isoprenoids synthesis. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 585–95.
53. Morikawa S, Takabe W, Mataka C et al. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9:177–83.
54. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U et al. Rosuvastatin, a new-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischaemic stroke in mice. *Brain Res* 2002; 942: 23–30.

55. Laufs U, Liao JK. Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res* 2000; 87: 526–8.
56. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711–9
57. Dahlof B, Poulter N, Sever PS. Do statins lower blood pressure? Evidence from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) (abstract). *Circulation* 2004; 110: 402.
58. John S, Schneider MP, Delles C et al. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J* 2005; 149: 473
59. Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis* 2001; 155: 245–50.
60. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020–5
61. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131–41.
62. Borghi C, Dormi A, Veronesi M et al. Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148: 285–92.
63. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D et al. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2004; 17: 502–6.

64. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281–6.
65. McLanghlin J., Muddaugh J., Boudrean D. et al. Adipose tissue triglyceride fatty acide and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives // *Atherosclerosis*. — 2005. — 181. — 353-362.
66. Frangou S., Lewis M., McCrone P. Ефективність ейкозапентаєнової кислоти у біполярній депресії:рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження // *Br. J. Psychiatry*. — 2006. — 188. — 46-50.
67. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns // *Artic. Med. Res.* - 1989. - Vol. 48. - P. 47 - 54.
68. Hirai A., Terano T., Saito H. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan // Lands WEM, ed. *Proceedings of the AOCS short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids.*- Champaign, IL: American Oil Chemists' Society, 1987. - P. 9 - 24.
69. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns // *Artic. Med. Res.* - 1989. - Vol. 48. - P. 47 - 54.
70. Yokoyama M, Origasea H, for the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan ЭПК Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003;146:613-20 results reported as a “Late Breaking Clinical Trial” at American Heart Association Scientific Sessions 2005 in Dallas, TX, USA.
71. McLanghlin J., Muddaugh J., Boudrean D. et al. Adipose tissue triglyceride fatty acide and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives // *Atherosclerosis*. — 2005. — 181. — 353-362.

72. Marchioli R. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. //Circulation 2002; 105: 1897-1903.
73. Lewis R., Lee T., Austen K. Effects of omega-3 fatty acid on the generation of products of 5-lipoxygenase pathway // Simopoulos A., Kifer R., Martin R., eds. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafoods. - Orlando, FL: Academic press, 1986. - P. 227 - 238.
74. Weber P., Fischer S., von Schaky C. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man // Simopoulos A., Kifer R., Martin R., eds. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's. - Orlando, FL: Academic press, 1986. - P. 227 - 238.
75. Billman GE et al. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. //Lipids. 1997; 32: 1161-1168.
76. Leaf A. et al. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. //J Membr Biol. 2005; 206(2):129-139.
77. Xiao YF et al. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism.//J Membr Biol. 2005; 206(2):141-154.
78. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. Circulation 2006;113:2363-72.
79. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.

80. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. European Society of Cardiology update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-5.
81. Van der Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
82. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Br Med J* 2006;332:752-60.
83. von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:139-45.
84. Harris WS. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:375-80.
85. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995;275:836
86. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain ω -3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2002;346:113-8.
87. Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K, Uusitupa MIJ. ω -3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003;78:65-71.

88. Mozaffarian D, Psaty B, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73.
89. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005;112:1945-52.
90. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *J Am Med Assoc* 2001;285:304-12.
91. Sommerfeld T, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003833.
92. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids — a comprehensive strategy. *Ann Int Med* 1987;107:890-9.
93. O'Keefe Jr JH, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006;97:1127-30.
94. Christensen JH. ω -3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Dan Med Bull* 2003;50:347-67.
95. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. ω -3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8.
96. Schrepf R, Limmer T, Weber PC, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of ω -3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004;363:1441-2.

97. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by ω -3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by ω -3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646-52.
98. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, et al, for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil ω -3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;112:2762-8.
99. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chuch SS, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005;293:2884-91.
100. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of ω -3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477-85.
101. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62.
102. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with ω -3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996;77:31-6.
103. von Schacky, C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vase Health and Risk Management*, 3, in press.
104. Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, El-Sherbeeney N, Hamilton PB, McGrath LT, et al. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:547-51.

105. He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *J Am Med Assoc* 2002;288:3130-6.
106. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
107. Ness AR, Hughes J, Elwood PC, Whitley E, Smith GD, Burr ML. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:512-8.
108. The GISSI Prevenzione Group. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nel infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55 Erratum in: *Lancet* 2001;357:642.
109. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, DiGregorio DDMR, Franzosi MG, et al. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardio (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
110. Ness AR, Ashfield-Watt PAL, Whiting JM, Smith GD, Hughes J, Burr ML. The long-term effect of dietary advice on the diet of men with angina: the diet and angina randomized trial. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:11 7-9.
111. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
112. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial

to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635-41.

113. He K, Song Y. Risks and benefits of omega-3 fats: a few thoughts on systematic review. *Br Med J* 2006;332:915 e.g.

114. Harris WS, Sands SA, Windor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110:1645-9.

115. Iso H, et al, JPHC Study Group. Intake of fish and ω 3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2006;113:195-202.

116. Kremer JM. ω -3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S.

117. Sontrop J, Campell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006;42:4-13.

