

Р. Битцур^{1*}, Х. Коен¹, Ц. Коен³, Т. Дрор³, Я. Херцог³,
Я. Лифшиц³, Т. Любиш¹, Д. Хартс¹, А. Рубинштейн²

УДК 616.153.915-085

¹Липидный центр Берта В. Страсбургера Медицинского центра им. Хаила Шибя, г. Тель Ха-Шомер, Израиль

²Институт обмена веществ Медицинского центра «Сураски», г. Тель-Авив, Израиль

³R&D департамент компании Enzymotec Ltd, г. Мигдаль а-Эмер, Израиль

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОМЕГА-3 ЭФИРОВ ФИТОСТЕРОЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ СМЕШАННОГО ТИПА

Резюме

Целью данного исследования была оценка терапевтических эффектов омега-3 эфиров фитостеролов (n-3-PSE) на липидную составляющую и другие факторы риска у пациентов с гиперлипидемией смешанного типа. Было выяснено, что прием n-3-PSE не приводит к существенному изменению уровня липопротеинов. При этом наблюдалось существенное снижение уровня триглицеридов в группе, принимавшей n-3-PSE по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Отмечено снижение диастолического артериального давления (АД) и уровня С-реактивного белка (СРБ). Таким образом, прием n-3-PSE пациентами с гиперлипидемией смешанного типа может являться безопасной и эффективной терапией, направленной на снижение уровня триглицеридов (ТГ), одновременно исключая типичное повышение уровня липопротеинов, связанного с приемом омега-3 жирных кислот (ЖК). Положительный эффект сохранился и после окончания исследования.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, дислипидемия, растительные стерольные эфиры, омега-3 жирные кислоты, высоко чувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ).

Abstract

The aim of the current study was to evaluate the therapeutic effects of omega-3 plant sterol esters (n-3-PSE) on lipid profile and other coronary heart disease risk factors in subjects with mixed hyperlipidemia. N-3-PSE treatment did not result in a significant change in LDL-C levels. Triglyceride levels were reduced significantly in the n-3-PSE group in comparison with the placebo group ($p = 0.025$). Diastolic blood pressure and level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were reduced significantly, too. So, in patients with mixed hyperlipidemia, n-3-PSE treatment may offer a safe and effective therapy for triglyceride level reduction while avoiding the typical increase in LDL-C levels associated with n-3 fatty acid treatment. The observed reduction in blood pressure and inflammation markers warrants further evaluation. The positive effect of n-3-PSE treatment was preserved at the end of the follow up phase.

Key words: hypertriglyceridemia, dyslipidemia, plant sterol esters, n-3 fatty acids, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

Несмотря на продолжающееся снижение возрастных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире [22]. Одной из основных целей снижения риска ИБС является достижение целевых терапевтических уровней всех липидных параметров [13]. Первым шагом в достижении этих целей является изменение образа жизни, заключающееся в изменении питания и выполнении физических упражнений. Однако многим людям не удается поддерживать здоровый образ жизни [4], а у других дислипидемия сохраняется, несмотря на правильное питание. Таким образом, необходимы другие меры терапевтического воздействия.

Снижение уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью ингибиторов 3-гидрок-

си-3-метилглутарин коэнзим А-редуктазы (статинов) приводит к впечатляющему снижению частоты основных сердечно-сосудистых проявлений: 21% понижение ЛПНП на 1 ммол/л (39 мг/дл) [2, 28]. Однако несмотря на интенсивную статинотерапию, у пациентов с дислипидемией сохраняется риск сердечно-сосудистых проявлений [14].

Атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышенным уровнем ТГ и низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), часто с повышением аполипротеина В и не-ЛПВП, распространена у пациентов с диагностированными ССЗ, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом [15, 32]. Израильская национальная образовательная программа по поддержанию опти-

* Контакты. E-mail: Rafael.Bitzur@sheba.health.gov.il. Телефон: +972 (8342) 47-68-85

мального уровня холестерина определила в третьем докладе «Подход к лечению взрослых» (NCEP АТР III) повышенный уровень ТГ как маркер риска и обновила руководства для лечения повышенного уровня ТГ у пациентов с дислипидемией в дополнение к коррекции уровней ЛПНП. Недавний метаанализ с участием более 260000 человек продемонстрировал высокую значимость связи между уровнями ТГ и риском ИБС в скорректированном соотношении 1,72 [43]. Используемые в настоящее время лекарства, снижающие уровни ТГ, несмотря на свою эффективность, могут вызывать нежелательные эффекты или взаимодействовать с другими холестеринснижающими средствами [20, 35, 39].

Преимущество использования природного сырья в производстве лекарственных средств, например формул омега-3 ЖК, является признанным благодаря статистическим данным об их безопасности. Установлено, что омега-3 ЖК положительно влияют на снижение повышенного уровня ТГ и атерогенные остатки липопротеинов, связанных с атерогенной дислипидемией [18], а также дают преимущества в защите от болезней сердца [25, 40]. Преимущества влияния омега-3 ЖК на показатели заболеваемости и смертности изучались в комплексном исследовании с участием 11323 пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда [10]. Исследование показало, что прием омега-3 ЖК в дозе 1 г в день снижает риск фатального исхода в целом и смерти от заболеваний сердца, а также способствует восстановлению после инфаркта миокарда и инсульта. Другое исследование показывает, что 1800 мг/день эйкосапентоеновой кислоты (ЭПК) совместно со статинами уменьшает коронарные проявления и уровни ТГ на 9% у японских пациентов с гиперхолестеринемией [47]. К сожалению, лечение омега-3 ЖК может сопровождаться нежелательным повышением уровней ЛПНП [3].

По структуре растительные стеролы похожи на холестерин [30]. Считается, что они влияют на всасывание холестерина в кишечнике, вытесняя его из мицелл [34].

В конце 1950-х гг. растительные стеролы были впервые представлены как фармацевтическое средство, понижающее уровень холестерина [36]. При помощи данного лекарственного средства достигалось понижение уровня холестерина в сыворотке крови при приеме 18 г растительного стерола систостерола ежедневно. Растительные стеролы в настоящее время рекомендуются в гайдлайнах как часть обязательной диетотерапии для снижения уровней ЛПНП [16]. Большинство рандомизированных клинических исследований протестировали употребление пищи, содержащей растительные стеролы, на уровень холестерина в целом и уровни ЛПНП, и только ограниченное количество исследова-

ний проверило влияние растительных стеролов в соединении с омега-3 ЖК.

Предварительные результаты тестов на животных позволяют предположить, что растительные стерольные эфиры, содержащиеся в рыбьем жире, уменьшают как уровень холестерина в плазме, так и концентрацию ТГ [12, 42]. Влияние стерольных эфиров рыбьего жира в дальнейшем было изучено в краткосрочном слепом перекрестном клиническом исследовании с участием 21 пациента с умеренно избыточным весом, гиперхолестеринемией и пограничными уровнями ТГ. Исследование показало, что добавление в пищу стерольных эфиров рыбьего жира приводит к снижению ApoB и ТГ [8]. В настоящем исследовании мы тестировали эффективность влияния новой формулы n-3-PSE на улучшение липидного профиля и другие факторы риска ИБС у пациентов с гиперлипидемией смешанного типа, имеющих аномальные уровни как ЛПНП, так и ТГ в плазме крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов для участия в исследовании проводился в медицинских центрах Израиля (в липидном центре Берта В. Страссбургера Медицинского центра им. Хаиля Шибя, г. Тель Ха-Шомер, и в отделении липидных и метаболических болезней в Медицинском центре «Сураски», г. Тель-Авив) и посредством объявлений в газетах. Все участники получили необходимые разъяснения по поводу протокола и подписали согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и качественной клинической практикой. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике медицинских центров «Шибя» и «Сураски».

Потенциальные кандидаты были отобраны по следующим предварительным критериям: мужчины и женщины в возрасте от 18-ти до 70-ти лет, уровень ЛПНП от 130 до 190 мг/дл и ТГ от 150 до 500 мг/дл. Основными критериями исключения были текущее применение липидкорректирующей терапии, проявления заболевания печени или болезни почек, наличие у пациентов клинических проявлений ИБС, ССЗ или сахарного диабета, неконтролируемой гипертонической болезни (систолическое давление > 160 мм рт. ст. или диастолическое давление > 100 мм рт. ст.), неконтролируемых гипо- и гипертиреоза (уровень тиреотропного гормона ниже нижнего предела нормы или в 1,2 больше верхнего предела нормы), рака в течение 5 лет до исследования, употребление капсул рыбьего жира и /или рыбы более двух недель по 200 г.

Исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым в двух парал-

лельных группах. Продолжительность исследования составила 14 последовательных недель, вводный период 10–14 дней, 12 недель составила фаза контролируемого активного лечения. Пациенты, прошедшие стадию двойного слепого исследования, получили возможность продолжить участие в открытой 12-недельной фазе для получения долгосрочных данных. Все потенциально подходящие субъекты проходили вводную стадию, во время которой они принимали капсулы плацебо. Вводная стадия позволила исключить участников с изменением веса более 3 кг за данный период, а также участников, не отвечающих ЛПНП и/или ТГ вступительным критериям или имеющих низкую комплаентность. Только успешно прошедшие первую стадию были включены в последующую.

После вводного периода подходящие пациенты были поделены в случайном порядке в пропорции 1:1, разделены по полу, для получения либо n-3-PSE лечения либо кукурузного масла в качестве плацебо. N-3-PSE синтезирован Enzymotec Ltd (г. Мигдаль а-Эмег, Израиль). N-3-PSE и плацебо принимались по 4 капсулы 1 г вещества дважды в день, давая эквивалент 1,6 г свободных растительных стеролов и 1,3 г ЭПК + докозагексаеновая кислота (ДГК) или 4 г кукурузного масла в день. Участники, завершившие двойную слепую стадию исследования и желавшие продолжить испытание, получали по 2 капсулы на два приема в день, получая 50% дозу n-3-PSE (эквивалент 0,8 г свободных растительных стеролов и 0,65 г ЭПК и ДГК).

Оценка эффективности проводилась в начале исследования, последующие 6 и 12 недель лечения, последняя точка явилась составляющей конечной точки. Безопасность оценивалась в начале, через 6 недель и в конце исследования. Для проверки комплаентности пациенты возвращали все упаковки при каждом посещении; комплаентность рассчитывалась исходя из количества оставшихся капсул. Первичной точкой оценки эффективности являлась средним изменением уровней ЛПНП в плазме от базовой точки до конечной. Другие конечные точки включали плазменные ТГ, общий уровень холестерина (ТС), апо-липпротеины А-I (АроАI) и В100 (АроВ) и уровень высоко чувствительного С-реактивного белка натощак.

Меры безопасности состояли в контроле жизненно важных показателей, проведении физикальных осмотров и учете нежелательных явлений.

Пациентов в течение исследования просили придерживаться обычного рациона питания и уровня физической активности. Особенности питания определялись при помощи опросников и записывались перед каждым визитом, включая изменения в рационе. Питание, содержащее 15–20% белка,

30–50% жира и 50–60% углеводов, рекомендуется на основании третьего доклада «Подход к лечению взрослых» для здорового образа жизни. Масса тела измерялась на протяжении всего исследования. Участники с изменением массы тела более 3 кг с начала до базовой линии или показавшие комплаентность ниже 65% исключались из расчетов. Необходимо отметить, что данное исключение выполнялось вслепую до открытия кода рандомизации.

Образцы крови анализировались в Липидном центре Берта В. Страссбургера Медицинского центра им. Хаила Шибя. Собранные в медицинском центре «Сураски» образцы крови были сжаты и отправлены во льду в Медицинский центр «Шибя». Кровь натощак собиралась в пробирки SST по 5 мл («Бектон Дикинсон», г. Плимут, Англия). Плазма по 10 мл собиралась в пробирки, содержащие EDTA («Грейнер Био-1 Гмбх», г. Фрикенхаузен, Германия). Образцы немедленно сжимались на 3,000 об. (1619 на г) в течение 15 мин при температуре 4°C. Плазменные общий холестерин (ОХ), ТГ, ЛПНП и ЛПВП определялись с помощью ферментативного цветового теста (Olympus Diagnostic GmbH, г. Лисмиен, Ирландия). Анализ АроАI и АроВ осуществлялся с помощью иммунотурбиметрического тестового набора (Olympus Diagnostic GmbH, г. Лисмиен, Ирландия). Концентрации липидов и белков в плазме измерялись на автоматическом анализаторе AU400 (Olympus, г. Токио, Япония). Уровень СРБ определялся с помощью латексного тестового набора (Olympus Diagnostic GmbH, г. Лисмиен, Ирландия).

Исследование предполагало вычисление t-критерия Стьюдента. Множественные сравнения не планировались. Все переменные описывались методом стандартной ошибки среднего. Тест Колмогорова-Смирнова использовался для определения нормального распределения каждого параметра. Эффект влияния в группах оценивался параметрическим двусторонним t-критерием Стьюдента или непараметрическим тестом Манна-Уитни. Различия внутри групп оценивались параметрическим спаренным t-тестом или непараметрическим знаковым ранговым тестом Вилкоксона (изменения определялись следующим образом: 12 недель минус начало исследования и 6 недель минус начало исследования). Во всех статистических тестах уровень значимости определялся как $p < 0,05$, без коррекций множественного выбора. Данные обрабатывались при помощи компьютерного Статистического пакета социальных наук (СПСН) 17 версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининг прошли 222 здоровых взрослых человека. Однако после оценки критериев включения, исключения по собственному желанию, по причине низкого комплаенса и т.д. исследование по прото-

колу завершили 67 участников (34 человека группы лечения и 33 принимавших плацебо). Фазу follow-up прошли 52 участника (27 из группы плацебо и 25 из группы лечения).

Показатели ТГ и ЛП

В табл. 1 приведены характеристики участников исследования во время отбора. В целом у обеих групп были схожие базовые характеристики ОХ, ЛПНП и ЛПВП, а также уровней ТГ натощак. Через 6 недель терапии n-3-PSE уровни ОХ и ЛПНП (изменения по сравнению с исходным уровнем) значительно снизились по сравнению с группой плацебо ($p = 0,004$ для обоих показателей). В группе n-3-PSE снижение уровней ОХ и ЛПНП составило $15,2 \pm 3,1$ мг/дл ($p < 0,001$) и $9,5 \pm 2,4$ мг/дл ($p < 0,001$), относительно, что соответствует снижению на 6,2 и 5,9%. Уровни ОХ и ЛПНП в группе плацебо остались без изменения ($p = 0,4$ и $p = 0,73$, соответственно) (табл. 1, рис. 1а, б).

Через 12 недель терапии n-3-PSE уровни ОХ по-прежнему значительно ниже ($10,4 \pm 4,5$ мг/дл, $p = 0,026$) по сравнению с исходными значениями, но изменения в конечной точке по сравнению с исходными данными не отличаются существенно от группы плацебо (табл. 2, рис. 1а). Кроме того, снижение уровней ЛПНП в n-3-PSE группе уменьшилось и уже не существенно отличалось от исходных значений или от показателей группы плацебо, которые были выделены в соответствии с базовыми уровнями по данным руководства NCEP ATP III, определяющего уровень сывороточных ТГ 200–499 мг/дл как высокий.

Был выполнен вторичный анализ (post hoc анализ) в двух подгруппах [45]. У пациентов с базовыми уровнями ТГ равными или меньшими, чем 200 мг/дл ($n = 12$) выявлено незначительное снижение уровня ЛПНП на $9,3$ мг/дл (5,8%, $p = 0,09$) через 12 недель терапии n-3-PSE. У пациентов с базовыми уровнями ТГ выше 200 мг/дл ($n = 22$) не было выявлено никаких изменений в уровне ЛПНП (незначительное снижение на $2,66$ мг/дл, 1,32%).

Никаких существенных изменений уровня ЛПВП по сравнению с базовыми значениями в обеих группах через 6 и 12 недель терапии выявлено не было. Отмечен значительный эффект терапии n-3-PSE на изменение уровня ТГ в плазме крови натощак по сравнению с базовым уровнем через 6 ($p = 0,026$) и 12 ($p = 0,025$) недель терапии по сравнению с группой плацебо (табл. 2, рис. 1в). Кроме того, уровни ТГ в конце 12 недели терапии были значительно ниже ($p = 0,02$) в группе n-3-PSE ($194 \pm 13,2$ мг/дл) по сравнению с группой плацебо ($233 \pm 16,5$ мг/дл). В группе n-3-PSE уровни ТГ снизились на $35 \pm 12,3$ мг/дл (13,6%) через 6 недель терапии ($p = 0,007$) и на

$51 \pm 11,2$ мг/дл (19,2%) через 12 недель терапии ($p < 0,0004$) по сравнению с исходными значениями. В группе плацебо уровни ТГ остались неизменными через 6 и 12 недель терапии ($p = 0,58$ и $p = 0,13$, соответственно) (табл. 2, рис. 1в).

Уровни АпоА, АпоВ в плазме существенно не изменились на фоне терапии n-3-PSE.

20 участников, получавших n-3-PSE во время двойной слепой фазы, завершили последующую фазу, в которой они потребляли 50% от дозы n-3-PSE. В конце 12 недель последующей фазы средние уровни ЛПНП и ТГ оставались стабильными без существенных отклонений от значений конечной точки двойной слепой фазы исследования. Средние значения уровней ЛПНП и ТГ составили 156,9 и 189 мг/дл, соответственно, в конце двойной слепой фазы, и 151,7 и 203,95 мг/дл в конце 12 недели последующей фазы ($p = 0,27$ и $p = 0,34$, соответственно).

Артериальное давление

Через 12 недель лечения значимый ($p = 0,036$) терапевтический эффект наблюдался в группе n-3-PSE по сравнению с базовыми показателями диастолического АД (табл. 2). В конце 12 недель терапии наблюдалась тенденция к снижению диастолического АД в группе n-3-PSE ($77 \pm 1,8$ мм/Нг) по сравнению с группой плацебо ($83 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p = 0,071$)). В группе n-3-PSE отмечено значительное снижение ($p < 0,0001$) на $5,9 \pm 1,34$ мм/Нг (7%) диастолического давления, никаких существенных изменений в группе плацебо не наблюдалось ($p = 0,65$) (табл. 2).

Показатели систолического АД существенно не отличались между двумя группами (табл. 2).

Высокочувствительный СРБ

Уровень СРБ снизился на $0,6 \pm 0,36$ мг/л по сравнению с базовым (7,8%, $p = 0,141$) через 12 недель терапии n-3-PSE. Это снижение уровня СРБ явилось значительным по сравнению с группой плацебо ($p = 0,011$), в которой данный показатель увеличился на $1,26 \pm 0,8$ мг/л по сравнению с исходным ($p = 0,056$) (табл. 2). Кроме того, отмечено значительное различие ($p = 0,018$) в уровне вчСРБ в группе n-3-PSE ($2,5 \pm 0,4$ мг/л) по сравнению с группой плацебо ($4,5 \pm 0,7$ мг/л) в конце 12 недель терапии.

Безопасность

У большинства пациентов сохранялось хорошее самочувствие на протяжении всего исследования,

Таблица 1. Основные характеристики участников, включенных в статистический анализ ($M \pm m$)

Показатель	n-3-PSE (среднее или %), n = 34	Плацебо (среднее или %), n = 33	p*
Возраст (годы)	51,0 ± 1,9	48,3 ± 1,6	0,28
Пол (% муж)	79%	79%	0,95
Вес (кг)	83,0 ± 2,5	84,0 ± 2,3	0,96
ИМТ (кг/м ²)	27,8 ± 0,8	28,0 ± 0,6	0,80
ОХ (мг/дл)	244,0 ± 4,2	240,0 ± 4,0	0,42
ЛПНП (мг/дл)	160,0 ± 3,0	158,0 ± 2,7	0,62
ЛПВП (мг/дл)	46,0 ± 1,6	44,0 ± 1,4	0,39
ТГ (мг/дл)	245,0 ± 14,2	249,0 ± 11,4	0,82
АРО-А (мг/дл)	126,0 ± 2,3	126,0 ± 2,4	0,83
АРО-В (мг/дл)	131,0 ± 2,7	129,0 ± 2,5	0,75
АД:			
- систолическое (мм рт. ст.)	129,0 ± 2,2	126,0 ± 2,3	0,56
- диастолическое (мм рт. ст.)	83,0 ± 1,7	82,0 ± 1,6	0,71
вчСРБ (мг/л)	3,1 ± 0,59	3,3 ± 0,45	0,81

* t-критерий между исходным уровнем и конечной точкой (12 недель лечения) между группами плацебо и n-3-PSE.

и ни о каких серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. Пять нежелательных явлений были классифицированы врачами-исследователями как возможно связанные с исследуемым препаратом: три в группе n-3-PSE (жалобы на зуд, сыпь, усталость и дискомфорт в животе) и два в группе плацебо (жалобы на легкий дискомфорт в животе и крапивница). Все 5 пациентов завершили исследование. Другие жалобы, такие как боль в пояснице, лихорадка и др. были классифицированы как вряд ли связанные с исследуемым препаратом. Не было отмечено никаких явных различий или тенденций в распределении жалоб между группами.

Исследование в первую очередь продемонстрировало, что омега-3 эфиры растительных стеролов оптимизируют уровни ТГ в сыворотке без отрицательного влияния на уровни ЛПНП у пациентов со смешанной гиперлипидемией после 12 недель терапии. Проведенный анализ 6469 участников в 21 исследовании показал дозозависимый гипотриглицеридемический эффект омега-3 ЖК у

пациентов как с нормолипидемией, так и с гиперлипидемией [33]. В соответствии с формулой прогнозирования изменений уровня ТГ, которая была построена по результатам трех доступных исследований зависимости эффекта от дозы препарата, ожидалось, что прием омега-3 ЖК в дозе 0,8 г приведет к снижению уровней ТГ на 11% [41]. Результаты нашего исследования сопоставимы с этой моделью, со снижением уровней ТГ на 19,2% при приеме 1,3 г омега-3 ЖК.

Влияние омега-3 ЖК на факторы риска ССЗ были изучены и другими авторами [11, 17, 21, 26]. Хотя имеется корреляция между терапией омега-3 ЖК и снижением риска ССЗ, подъем уровней ЛПНП является одним из нежелательных явлений, связанных с приемом омега-3 ЖК. Nagis и соавт. [19] сообщили о том, что у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, получавших омега-3 ЖК, наблюдалось снижение уровней ТГ на 45% по сравнению с исходными значениями; однако, уровни ЛПНП у них повысились на 31%.

Таблица 2. Уровни липидов, холестерина и аполипопротеинов в плазме, АД и вчСРБ ($M \pm m$)

	n-3-PSE			Плацебо			p ¹
	Исходные	6 недель	12 недель	Исходные	6 недель	12 недель	
ОХ (мг/дл)	244 ± 4,2	229 ± 4,9	234 ± 4,8	240 ± 4,0	238 ± 4,6	237 ± 4,8	0,185
ЛПНП (мг/дл)	160 ± 3,0	150 ± 3,6	155 ± 3,6	158 ± 2,7	157 ± 3,2	155 ± 3,5	0,526
ЛПВП (мг/дл)	46 ± 1,6	46 ± 1,9	46 ± 1,7	44 ± 1,4	43 ± 1,4	45 ± 1,8	0,952
ТГ (мг/дл)	245 ± 14,3	210 ± 15,4	194 ± 13,2*	249 ± 11,4	257 ± 18,1	233 ± 16,5	0,025
ОХ/ЛПВП	5,47 ± 0,17	5,20 ± 0,19	5,22 ± 0,18	5,53 ± 0,14	5,61 ± 0,15	5,49 ± 0,18	0,124
АроА (мг/дл)	126 ± 2,3	126 ± 2,7	128 ± 2,5	126 ± 2,4	126 ± 2,4	128 ± 2,8	0,914
АроВ (мг/дл)	131 ± 2,7	127 ± 3,2	130 ± 3,3	129 ± 2,5	131 ± 2,6	130 ± 3,0	0,624
СД (мм рт. ст.)	129 ± 2,2	124 ± 2,1	125 ± 2,4	126 ± 2,3	122 ± 2,3	123 ± 2,7	0,755
ДД (мм рт. ст.)	83 ± 1,7	78 ± 1,8	77 ± 1,8**	82 ± 1,6	80,6 ± 1,7	83 ± 2,7	0,036
вчСРБ (мг/л)	3,1 ± 0,6	4,2 ± 0,8	2,5 ± 0,4***	3,3 ± 0,4	3,1 ± 0,4	4,5 ± 0,7	0,018

Примечание. Приведенные значения представляют собой среднее ± SE: ¹ рассчитан на основе критерия Стьюдента, за исключением вчСРБ, который рассчитан на основании непараметрического критерия Манна-Уитни, среднее различие между исходным уровнем и конечной точкой (12 недель лечения) группы плацебо и n-3-PSE;

* p < 0,05 рассчитан на основе межгруппового непараметрического критерия Манна-Уитни через 12 недель;

** p < 0,10 рассчитан на основе межгруппового критерия Стьюдента через 12 недель;

*** p < 0,05 рассчитан на основе межгруппового критерия Стьюдента через 12 недель.

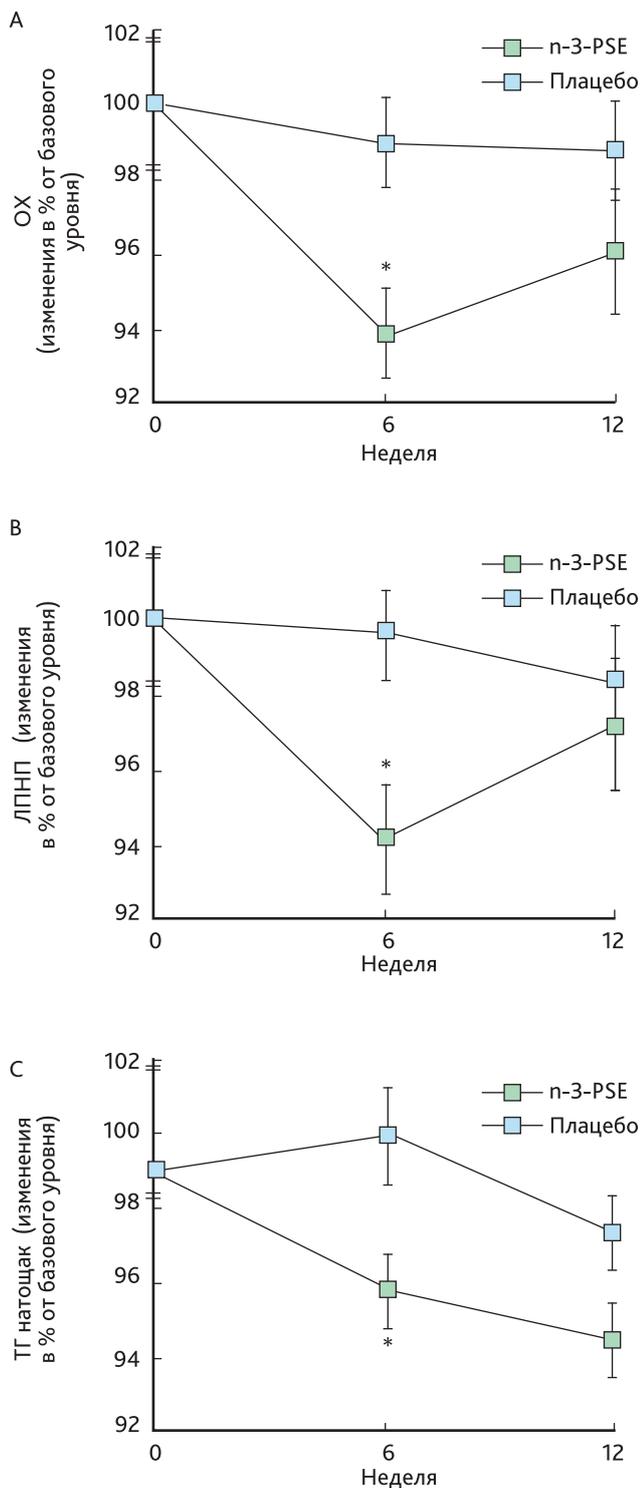


Рисунок 1. Сравнение влияния плацебо и омега-3 фитостеролов на уровни в плазме крови за 12 недель терапии (% от исходного, M ± m)

В настоящем исследовании отмечено снижение уровней ЛПНП через 6 недель терапии n-3-PSE. Однако описанный эффект носил транзиторный характер, при этом отличие от исходного значения становилось все менее выраженным и перестало быть значимыми после последующих 6 недель терапии. Результаты исследования продемонстрировали, что гипотриглицеридемический эффект

n-3-PSE был достигнут без нежелательного увеличения уровней ЛПНП. Этот благоприятный эффект может быть связан с наличием растительных стеролов в составе n-3-PSE. Описанное влияние на липидный профиль поддерживалось на стабильном уровне до окончания follow-up периода, т.е. в течение 24 недель.

Повышение уровней ЛПНП, сопутствующее терапии омега-3 ЖК, может зависеть от базового уровня ТГ и изменения уровня ТГ на фоне терапии n-3-PSE. С целью выявления возможного влияния исходного уровня ТГ на изменение уровня ЛПНП был выполнен post hoc анализ в двух подгруппах, которые были выделены в соответствии с базовыми уровнями ТГ. Несмотря на то, что полученные результаты не имеют статистической значимости, обнаружена тенденция к снижению уровней ЛПНП у пациентов с более высокими исходными уровнями ТГ. Это может быть связано с наличием растительных стерольных эфиров в составе n-3-PSE. Данное наблюдение представляет особый интерес в свете накопления клинических данных, свидетельствующих о том, что эффект снижения уровней ТГ вследствие приема омега-3 ЖК часто сопровождается значительным увеличением уровней ЛПНП [6, 17, 29, 37, 38, 44].

Дополнительными преимуществами терапии n-3-PSE являются стабилизация уровней воспалительных маркеров и АД. Следовательно, можно предположить, что преимуществом терапии n-3-PSE является снижение глобального риска развития ССЗ.

В некоторых [24], но не во всех [27] исследованиях продемонстрирована способность омега-3 ЖК снижать уровни вчСРБ. В нескольких ограниченных исследованиях изучалось влияние растительных стеролов на маркеры воспаления. В некоторых из них продемонстрирован положительный эффект [9], в то время как в других исследованиях такой эффект не обнаружен [5, 7]. В данном исследовании продемонстрировано значительное снижение (0,6 мг/л) уровня воспалительного маркера, вчСРБ, после терапии n-3-PSE по сравнению с плацебо (p = 0,018). Этот результат согласуется с другими исследованиями, демонстрирующими, что прием растительных стеролов [9] и докозагексаеновой кислоты (DHA) [24] способствует снижению СРБ на 0,3 и 0,4 мг/л, соответственно. Тем не менее, следует отметить, что на протяжении исследования отмечались колебания уровней вчСРБ, и, таким образом, данные результаты требуют дальнейшего исследования.

В некоторых исследованиях показана возможная роль омега-3 ЖК в снижении АД [25], вероятно, вследствие β-блокирующего эффекта. В результате проведенного метаанализа Morris и со-

авт. [31] обнаружили значительное снижение АД (на 3,4/2,0 мм рт. ст.) при обследовании пациентов с гипертонической болезнью, потреблявших омега-3 ЖК в дозе 5,6 г в сут. Кроме того, Appel и соавт. [4] обнаружили снижение АД на 5,5/3,5 мм рт. ст. у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией, потреблявших > 3 г омега-3 ЖК в сут. Влияние растительных стеролов на АД является спорным, некоторые исследования демонстрируют снижение АД [25], другие — отсутствие изменений [46]. В настоящем исследовании показано снижение диастолического давления на $6 \pm 1,34$ мм рт. ст. (на 7%) на фоне приема относительно небольших доз омега-3 ЖК (1,3 г/сут).

Выводы

Результаты настоящего исследования согласуются с результатами предыдущих исследований [8], в которых изучалось влияние стеролов рыбьего жира (содержащих 5,4 г ДНА + эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА)/сут) на пациентов с умеренной гиперхолестеринемией и пограничными уровнями ТГ (исходные уровни: ЛПНП = 148,6 мг/дл и ТГ = 157,5 мг/дл) [8, 23]. В предыдущем исследовании результатом терапии стерольными эфирами рыбьего жира, проводившейся в течение 4 недель, стало снижение уровней ТГ без повышения уровней ЛПНП. В настоящем исследовании впервые показано, что результатом терапии n-3-PSE, содержащих относительно низкие дозы ДНА + ЕРА (1,3 г/сут), в течение 12 недель у пациентов со смешанной гиперлипидемией (базовые уровни: ЛПНП = 159 мг/дл и ТГ = 247 мг/дл) является значительное снижение уровня ТГ без сопутствующего повышения уровня ЛПНП. Описанный положительный эффект сохраняется даже после относительно длительного периода терапии (24 недели).

Представляет интерес дальнейшее изучение эффектов терапии n-3-PSE в сравнении с положительным контролем путем сравнения этого препарата с омега-3 ЖК, такими как рыбий жир. В предыдущем исследовании установлено [8], что на фоне потребления рыбьего жира отмечаются более высокие уровни ЛПНП, чем при потреблении контроля (оливковое масло), тогда как потребление растительных стерольных эфиров рыбьего жира приводит к значительному снижению уровней ЛПНП по сравнению с контролем (оливковое масло). В настоящем исследовании непосредственного сравнения изменений уровней ЛПНП у пациентов, принимавших рыбий жир и n-3-PSE, не проводилось. Несмотря на имеющиеся различия в изучаемых группах населения и проектах между исследованиями, полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения эффектов терапии n-3-PSE по сравнению с рыбьим жиром.

В заключение отметим, что результаты настоящего исследования указывают на то, что терапия n-3-PSE может быть показана пациентам со смешанной гиперлипидемией. В частности, для снижения уровней ТГ без сопутствующего подъема уровня ЛПНП, обычно имеющего место при терапии омега-3 ЖК.

Ⓐ

Список литературы

1. Appel L.J., Miller 3rd E.R., Seidler A.J., Whelton P.K. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993; 153(12):1429–38.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., 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 (9493):1267–78.
3. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (4A):71i–6.
4. Chiuve S.E., McCullough M.L., Sacks F.M., Rimm E.B. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipidlowering and antihypertensive medications. *Circulation.* 2006; 114 (2):160–7.
5. Clifton P.M., Mano M., Duchateau G.S., van der Knaap H.C., Trautwein E.A. Dose-response effects of different plant sterol sources in fat spreads on serum lipids and C-reactive protein and on the kinetic behavior of serum plant sterols. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(8):968–77.
6. Davidson M.H., Maki K.C., Kalkowski J., Schaefer E.J., Torri S.A., Drennan K.B. Effects of docosahexaenoic acid on serum lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 1997; 16(3):236–43.
7. De Jong A., Plat J., Bast A., Godschalk R.W., Basu S., Mensink R.P. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(2): 263–73.
8. Demonty I., Chan Y.M., Pelled D., Jones P.J. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(6):1534–42.
9. Devaraj S., Autret B.C., Jialal I. Reduced-calorie orange juice beverage with plant sterols lowers C-reactive protein concentrations and improves the lipid profile in human volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):756–61.
10. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI/Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447–55.
11. Din J.N., Newby D.E., Flapan A.D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *Bmj.* 2004; 328(7430):30–5.
12. Ewart H.S., Cole L.K., Kralovec J., Layton H., Curtis J.M., Wright J.L. et al. Fish oil containing phytosterol esters alters blood lipid profiles and left ventricle generation of thromboxane a(2) in adult guinea pigs. *J Nutr.* 2002; 132(6):1149–52.

13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486–97.
14. Gaede P., Lund–Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(6):580–91.
15. Gaw A. HDL–C and triglyceride levels: relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17(1):53–62.
16. Grundy S.M. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol*. 2005; 96(1A):47D–50.
17. Harris W.S. n–3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(5 Suppl):1611S–6.
18. Harris W.S., Bulchandani D. Why do omega–3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17(4):387–93.
19. Harris W.S., Ginsberg H.N., Arunakul N., Shachter N.S., Windsor S.L., Adams M. et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4(5–6):385–91.
20. Jacobson T.A. Myopathy with statin–fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(9):507–18.
21. Jacobson T.A. Role of n–3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(6):1981S–90.
22. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA*. 2005; 294(10): 1255–9.
23. Jones P.J., Demonty I., Chan Y.M., Herzog Y., Pelled D. Fish–oil esters of plant sterols differ from vegetable–oil sterol esters in triglycerides lowering, carotenoid bioavailability and impact on plasminogen activator inhibitor–1 (PAI–1) concentrations in hypercholesterolemic subjects. *Lipids Health Dis*. 2007;6:28.
24. Kelley D.S., Siegel D., Fedor D.M., Adkins Y., Mackey B.E. DHA supplementation decreases serum C–reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr*. 2009; 139(3): 495–501.
25. Kris–Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega–3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106(21):2747–57.
26. Lee J.H., O’Keefe J.H., Lavie C.J., Marchioli R., Harris W.S. Omega–3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(3): 324–32.
27. Madsen T., Christensen J.H., Schmidt E.B. C–reactive protein and n–3 fatty acids in patients with a previous myocardial infarction: a placebo–controlled randomized study. *Eur J Nutr*. 2007; 46(7): 428–30.
28. McTaggart F., Jones P. Effects of statins on high–density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008; 22(4):321–38.
29. Meyer B.J., Hammervold T., Rustan A.C., Howe P.R. Dosedependent effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids in statin–treated hyperlipidaemic subjects. *Lipids*. 2007; 42(2):109–15.
30. Moreau R.A., Whitaker B.D., Hicks K.B. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health–promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2002; 41 (6):457–500.
31. Morris M.C., Sacks F., Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta–analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993; 88(2): 523–33.
32. Ninomiya J.K., L’Italien G., Criqui M.H., Whyte J.L., Gamst A., Chen R.S. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109(1):42–6.
33. Normen L., Shaw C.A., Fink C.S., Awad A.B. Combination of phytosterols and omega–3 fatty acids: a potential strategy to promote cardiovascular health. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004; 2(1):1–12.
34. Ostlund Jr R.E. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2002; 22:533–49.
35. Polanco N., Hernandez E., Gonzalez E., Gutierrez Martinez E., Bello I., Gutierrez–Millet V. et al. Fibrate–induced deterioration of renal function. *Nefrologia*. 2009;29(3):208–13.
36. Pollak O.J., Kritchevsky D. Sitosterol. *Monogr Atheroscler*. 1981; 10:1–219.
37. Pownall H.J., Brauchi D., Kilinc C., Osmundsen K., Pao Q., Payton–Ross C. et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega–3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high–density and low–density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1999; 143(2):285–97.
38. Radack K.L., Deck C.C., Huster G.A. n–3 fatty acid effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins at very low doses: results of a randomized controlled trial in hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51(4):599–605.
39. Rader J.I., Calvert R.J., Hathcock J.N. Hepatic toxicity of unmodified and time–release preparations of niacin. *Am J Med*. 1992; 92 (1): 77–81.
40. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Gohlke H., Diller F., Gottwik M. et al. Highly purified omega–3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction: aims and methods of the OMEGA–study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20(5):365–75. *Cardiovasc Drugs Ther* (2010) 24:429–437.
41. Roche H.M., Gibney M.J. Effect of long–chain n–3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(1 Suppl):232S–7.
42. Russell J.C., Ewart H.S., Kelly S.E., Kralovec J., Wright J.L., Dolphin P.J. Improvement of vascular dysfunction and blood lipids of insulin–resistant rats by a marine oil–based phytosterol compound. *Lipids*. 2002; 37(2):147–52.
43. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Wareham N., Bingham S. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10, 158 incident cases among 262, 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115(4):450–8.
44. Swahn E., von Schenck H., Olsson A.G. Omega–3 ethyl ester concentrate decreases total apolipoprotein CIII and increases antithrombin III in postmyocardial infarction patients. *Clin Drug Investig*. 1998; 15(6):473–82.
45. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143–421.
46. Vissers M.N., Trip M.D., Pritchard P.H., Tam P., Lukic T., de Sain–van der Velden M.G. et al. Efficacy and safety of disodium ascorbyl phytostanol phosphates in men with moderate dyslipidemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(7):651–61.
47. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open–label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369(9567): 1090–8.