

В.П. Михин*, Л.С. Мальцева

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Изучено влияние Омакора в составе комплексной терапии больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа на ВСР и выраженность ишемических нарушений миокарда. Показано, что прием Омакора (1 г/сут) в составе комплексной терапии в течение 3 мес приводит к улучшению показателей-ВСР (временных и частотных), причем более выраженное положительное влияние на ВСР Омакор оказывал у пациентов без ПИКС. Прием Омакора усиливает антиангинальный эффект нитратов и β -блокаторов, снижает потребность в использовании нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии. Все это позволяет рекомендовать включение Омакора в комплексные схемы лечения больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа с целью улучшения состояния ВСР, а также повышения эффективности основных антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, вариабельность сердечного ритма, оптимизация терапии, Омакор.

Abstract

We have studied effect of Omacor in the treatment of patients with chronic coronary heart disease (CHD) with diabetes mellitus (DM) type 2 on heart rate variability (HRV) and the severity of ischemic processes in myocardium. It is shown that Omacor taking (1 g/day) in the complex therapy for 3 months leads to improvement of HRV (time and frequency), with more pronounced positive effect in patients without postinfarction cardiosclerosis. Admission of Omacor increases antianginal effects of nitrates and beta-blockers, reduces necessity of using a short-acting nitrates to relieve angina. It allows to recommend to include Omacor in complex treatment of patients with chronic CHD and type 2 DM in order to improve HRV, as well as improving the effectiveness of key antianginal agents.

Key words: chronic ischemic heart disease, diabetes mellitus, heart rate variability, therapy optimizing, Omacor.

СД — сахарный диабет, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ЧСС — частота сердечных сокращений, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИЭ — ишемические эпизоды.

Хроническая ИБС по-прежнему остается одной из самых распространенных причин инвалидизации и смертности населения развитых стран, несмотря на появление новых инвазивных методов лечения и совершенствование фармакологических средств терапии этого заболевания [11]. Особую сложность в лечении и вторичной профилактике атеросклероза и хронической коронарной патологии играет СД 2 типа, получивший широкое распространение среди лиц старше 50 лет [4]. При этом у больных СД наблюдается значительно более ранняя манифестация ИБС, ее быстрое прогрессиру-

ние и развитие фатальных осложнений [7], что обусловлено существенными нарушениями функции сосудистого эндотелия, выраженной активацией свободнорадикальных процессов, сопровождающихся снижением коронарного резерва и гиперкоагуляцией [3]. Нарушение углеводного тканевого обмена усугубляет гипоксические нарушения в миокарде, снижая его функциональную активность и жизнеспособность [17].

Одной из особенностей течения хронической ИБС у больных СД является стертость клинической манифес-

*Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

тации стенокардии, частое появление длительных периодов безболевой ишемии, связанное с нарушением функции проводников и рецепторов болевой чувствительности, дисбалансом калликреин-кининовой системы [6]. Малосимптомное течение ИБС затрудняет применение адекватной антиангинальной терапии [18], а сопутствующая СД диабетическая кардиальная вегетативная нейропатия повышает частоту аритмических эпизодов том числе и фатальных аритмий [1]. В этой связи в терапии больных хронической ИБС в сочетании с СД наряду с традиционной терапией, особый интерес представляют препараты ω -3 ПНЖК, обладающие выраженным антиаритмогенным, эндотелийпротективным, антиоксидантным, противовоспалительным и антитромбогенным эффектами [13]. Несмотря на свою эффективность, до недавнего времени ПНЖК, получаемые из морских продуктов и используемые в медицине, принадлежали к числу пищевых добавок, что ограничивало их применение в кардиологии. Появление первого лекарственного медицинского препарата Омакор (Abbott Products), содержащего высокоочищенные ω -3 ПНЖК (46% ЭПК и 38% ДГК в форме этиловых эфиров) и формирующаяся доказательная база его антиаритмогенной, эндотелийпротективной активности при ИБС [15], выдвинули этот препарат в разряд перспективных средств для лечения хронической ИБС. Доказана способность Омакора снижать риск внезапной сердечной смерти и общую смертность у больных, перенесших ИМ, и пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью [10, 2, 8].

Учитывая наличие у больных ИБС в сочетании с СД высокой аритмогенности в связи с наличием диабетической кардиальной вегетативной нейропатии, снижение эффективности антиангинальных средств в связи с выраженной эндотелиальной дисфункцией, применение препарата Омакор у этой категории больных представляется оправданным. Однако исследования, посвященные анализу влияния Омакора на показатели ВСР и ишемических изменений в миокарде у больных ИБС с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности, в сочетании с СД, не проводились. В этой связи представляется перспективным оценить эффективность применения Омакора для коррекции показателей ВСР и ишемических изменений в миокарде у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Цель работы — определить влияние Омакора в составе комплексной терапии больных хронической ИБС в сочетании с СД на параметры ВСР и выраженность ишемических нарушений миокарда по результатам холтеровского мониторирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 90 больных хроническими формами ИБС в сочетании с СД 2 типа средней и тяжелой степени в фазе компенсации (уровень гликемии натощак 5,2–6,0 ммоль/л). При этом у 52 пациен-

тов (57,8%) ИБС проявлялась в форме стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса; 27 (30%) пациентов страдали ПИКС, у 11 пациентов (12,2%) имело место сочетание ПИКС и стабильной стенокардии напряжения. У всех пациентов имела место артериальная гипертензия 1–2 степени тяжести, III стадии, медикаментозно скорректированная до целевых значений артериального давления. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, основную и контрольную, по 45 человек в каждой. Критериями рандомизации являлись пол, возраст, форма хронической ИБС. Не менее чем за месяц до рандомизации всем больным назначали стандартную терапию: иАПФ (эналаприл 10–20 мг/сут); дезагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут); таблетированные сахароснижающие препараты (гликлазид 30–60 мг, в отдельных случаях — манинил 7–14 мг/сут, метформин 500 мг/сут); β -блокаторы (бисопролол 5–10 мг/сут) — 51 пациент (56,7%); пролонгированные нитраты (изосорбида моонитрат 40–60 мг/сут) — 41 пациента (45,6%); короткодействующие нитраты в форме нитроспрея 1–2 ингаляции при приступах стенокардии — 28 больных (31,1%). Уровень гликемии поддерживался в фазе компенсации на протяжении всего срока наблюдения применением пероральных сахароснижающих препаратов. Дозы препаратов корректировались до включения в исследование с учетом целевых значений ЧСС (для β -блокаторов), артериального давления (для иАПФ), антиангинальной эффективности терапии и в период проведения исследования не менялись, за исключением 2-х пациентов основной группы, у которых в первые 6 нед наблюдения была увеличена доза β -блокаторов в связи с отсутствием достижения целевой ЧСС.

При включении в исследование пациентам основной группы дополнительно к стандартной терапии был назначен Омакор (1 г/сут) в течение 3-х мес. Пациенты контрольной группы продолжали получать только препараты стандартной терапии. Срок наблюдения составил 4 мес, включая 1 мес периода прескрининга.

Параметры ВСР и ишемические изменения в миокарде исследовали с помощью суточного мониторирования ЭКГ до начала терапии Омакором, через 1,5 и 3 мес лечения. Оценивали следующие показатели ВСР [1, 9, 14]: временные — SDNN (стандартное отклонение всех интервалов NN) и триангулярный индекс SDNNidx, характеризующий общее состояние ВСР, SDANN для оценки низкочастотного компонента ВСР, рNN50 — отношение количества пар соседних NN-интервалов, различающихся более, чем на 50 мс, к общему числу NN-интервалов, коэффициент вариации VAR, rMSSD, характеризующий высокочастотный компонент; частотные — HF, VHF, LF, отражающие активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, и относительный уровень pHF. Оценивали общий уровень перечисленных параметров в дневные и ночные часы. Для изучения влияния Омакора на динамику параметров ВСР внутри основной

и контрольной групп были выделены 2 подгруппы: пациенты, страдающие ПИКС, и пациенты без ПИКС.

Для оценки ишемических изменений в миокарде определяли Σ интеграл смещения сегмента ST (мВ/мин), общее число ИЭ за сутки, суммарную продолжительность ИЭ, общее число болевых и безболевых ИЭ, их соотношение, а также общее число нитроглицерина в неделю. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы StatSoft Statistica 6.0 с расчетом критерия Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходного состояния ВСР по данным суточного мониторирования ЭКГ отмечалось снижение уровня временных и частотных параметров ВСР относительно нормы в дневные и ночные часы. При разделении пациентов основной и контрольной групп по наличию ПИКС, между подгруппами с ПИКС и без ПИКС отмечалось достоверное различие отдельных параметров ВСР. Так, исходный дневной и ночной уровень временных показателей рNN50, SDNN и SDANN

был достоверно ниже в подгруппах пациентов с ПИКС по сравнению с подгруппами без ПИКС основной и контрольной групп ($p < 0,05$). У всех пациентов основной и контрольной групп по данным суточного мониторирования ЭКГ имели место умеренно-выраженные преходящие ишемические изменения общей продолжительностью в среднем $16,3 \pm 0,8$ мин в основной и $15,1 \pm 1,0$ мин в контрольной группе, преимущественно на фоне физической нагрузки. ИЭ в ночные и ранние утренние часы не отмечалось. Общее число ИЭ за сут составляло в среднем $4,1 \pm 0,3$ у пациентов основной группы и $4,4 \pm 0,3$ у пациентов контрольной группы, при этом приступы безболевой ишемии составляли в основной группе 70,7%, а в контрольной группе — 70,5%. Число таблеток нитроглицерина составляло в основной группе $3,1 \pm 0,1$ в нед, а в контрольной группе — $2,9 \pm 0,1$ в нед.

Динамика временных показателей ВСР на фоне терапии Омакором представлена в табл. 1, 2.

При оценке динамики уровня VAR не наблюдалось достоверных изменений VAR в дневные и ночные часы у всех пациентов основной и контрольной групп на всем протяжении времени наблюдения.

Таблица 1. Динамика временных показателей ВСР в дневное время у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в основной и контрольной группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		Срок лечения		
			Исходно	1,5 мес	3 мес
VAR (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	837,0 $\pm$ 45,9	848,9 $\pm$ 48,3	839,8 $\pm$ 47,5
		Без ПИКС, n = 25	827,3 $\pm$ 45,1	832,1 $\pm$ 47,7	836,9 $\pm$ 46,8
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	830,5 $\pm$ 51,1	839,2 $\pm$ 50,2	832,7 $\pm$ 50,8
		Без ПИКС, n = 27	825,3 $\pm$ 47,5	836,1 $\pm$ 49,1	840,8 $\pm$ 51,6
SDNN (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	63,3 $\pm$ 3,0	64,8 $\pm$ 3,8	65,6 $\pm$ 3,9
		Без ПИКС, n = 25	73,2 $\pm$ 3,1 ^{^^}	76,4 $\pm$ 3,3	86,8 $\pm$ 3,7*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	61,7 $\pm$ 3,1	60,3 $\pm$ 3,6	60,5 $\pm$ 3,6
		Без ПИКС, n = 27	74,9 $\pm$ 3,5 ^{^^}	73,6 $\pm$ 3,8	74,2 $\pm$ 3,8
pNN50 (%)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	1,3 $\pm$ 0,06	1,3 $\pm$ 0,11	2,1 $\pm$ 0,09*
		Без ПИКС, n = 25	2,9 $\pm$ 0,13 ^{^^}	3,1 $\pm$ 0,19	6,8 $\pm$ 0,29*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	1,4 $\pm$ 0,06	1,4 $\pm$ 0,08	1,4 $\pm$ 0,12
		Без ПИКС, n = 27	2,8 $\pm$ 0,12 ^{^^}	2,9 $\pm$ 0,17	2,9 $\pm$ 0,16
rMSSD (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	15,4 $\pm$ 1,1	15,2 $\pm$ 1,2	15,0 $\pm$ 1,2
		Без ПИКС, n = 25	14,8 $\pm$ 0,8	15,6 $\pm$ 0,9	16,1 $\pm$ 1,1
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	14,6 $\pm$ 0,8	14,9 $\pm$ 1,1	15,1 $\pm$ 1,1
		Без ПИКС, n = 27	15,1 $\pm$ 0,9	15,2 $\pm$ 1,0	14,8 $\pm$ 1,1
SDNNidx (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	32,8 $\pm$ 1,4	33,8 $\pm$ 1,7	34,1 $\pm$ 1,9
		Без ПИКС, n = 25	33,1 $\pm$ 1,9	33,5 $\pm$ 2,0	31,9 $\pm$ 1,8
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	31,8 $\pm$ 1,7	32,4 $\pm$ 2,0	30,8 $\pm$ 1,9
		Без ПИКС, n = 27	32,4 $\pm$ 2,1	33,8 $\pm$ 1,9	33,1 $\pm$ 2,1
SDANN (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	78,9 $\pm$ 4,3	83,2 $\pm$ 4,9	77,2 $\pm$ 4,9
		Без ПИКС, n = 25	125,6 $\pm$ 6,1 ^{^^}	122,6 $\pm$ 6,8	121,7 $\pm$ 6,3
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	81,2 $\pm$ 5,0	77,8 $\pm$ 4,7	79,2 $\pm$ 4,9
		Без ПИКС, n = 27	130,8 $\pm$ 6,0 ^{^^}	126,7 $\pm$ 6,1	128,5 $\pm$ 6,9

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных и полученных на фоне терапии Омакором данных. ^^ — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных данных в подгруппах пациентов с ПИКС и без ПИКС.

Таблица 2. Динамика временных показателей ВСП в ночное время у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в основной и контрольной группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		Срок лечения		
			Исходно	1,5 мес	3 мес
VAR (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	923,8 ± 45,8	928,6 ± 49,7	936 ± 51,1
		Без ПИКС, n = 25	931,0 ± 46,3	937,3 ± 51,0	944,2 ± 50,2
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	941,6 ± 53,2	937,1 ± 51,6	920,3 ± 54,6
		Без ПИКС, n = 27	918,8 ± 49,3	912,2 ± 54,8	910,1 ± 55,9
SDNN (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	55,3 ± 2,5	56,9 ± 3,1	61,2 ± 2,9*
		Без ПИКС, n = 25	63,5 ± 2,9^^	66,1 ± 3,1	71,8 ± 3,3*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	53,7 ± 2,6	54,1 ± 3,2	53,5 ± 3,4
		Без ПИКС, n = 27	64,3 ± 3,0^^	64,0 ± 3,7	65,1 ± 4,2
pNN50 (%)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	4,2 ± 0,2	4,5 ± 0,2	7,4 ± 0,3*
		Без ПИКС, n = 25	5,5 ± 0,3^^	7,6 ± 0,3*	9,2 ± 0,4*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,3
		Без ПИКС, n = 27	5,3 ± 0,3^^	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,4
rMSSD (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	20,6 ± 1,1	20,9 ± 1,2	21,5 ± 1,3
		Без ПИКС, n = 25	21,4 ± 1,1	22,5 ± 0,9	26,7 ± 1,1*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	19,6 ± 1,0	19,5 ± 1,1	19,3 ± 1,2
		Без ПИКС, n = 27	20,8 ± 1,1	20,7 ± 1,1	21,0 ± 1,0
SDNNidx (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	33,6 ± 1,6	34,1 ± 1,7	34,0 ± 1,8
		Без ПИКС, n = 25	33,3 ± 1,8	33,9 ± 1,9	32,9 ± 1,9
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	33,0 ± 1,9	32,8 ± 2,1	33,2 ± 2,0
		Без ПИКС, n = 27	32,4 ± 2,1	33,8 ± 1,9	33,1 ± 2,1
SDANN (мс)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	80,4 ± 4,7	80,0 ± 4,8	81,2 ± 5,0
		Без ПИКС, n = 25	130,1 ± 6,4^^	127,1 ± 6,6	124,5 ± 7,0
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 18	83,6 ± 4,8	81,4 ± 5,1	82,3 ± 5,0
		Без ПИКС, n = 27	132,3 ± 6,2^^	129,8 ± 6,2	129,6 ± 6,9

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных и полученных на фоне терапии Омакором данных. ^^ — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных данных в подгруппах пациентов с ПИКС и без ПИКС.

Через 1,5 мес у всех пациентов основной и контрольной групп отсутствовали какие-либо изменения уровня SDNN в дневные часы, а к 3-му мес приема Омакора было выявлено повышение его у пациентов без ПИКС в основной группе на 18,6%, в то время как в подгруппе больных с ПИКС основной группы и у всех пациентов контрольной группы достоверного изменения SDNN в дневное время не было (рис. 1).

При оценке показателя SDNN в ночные часы к 1,5 мес терапии Омакором уровень его не изменялся в обеих группах. Через 3 мес наблюдения было выявлено достоверное повышение уровня этого показателя у пациентов без ПИКС в основной группе на 13,1% и в несколько меньшей степени (на 10,7%) — у пациентов в подгруппе с ПИКС основной группы. В обеих подгруппах контрольной группы уровень SDNN в ночные часы оставался неизменным в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

Показатель pNN50 в дневное время изменялся лишь к 3-му мес наблюдения в основной группе: у пациентов с ПИКС он вырос на 61,5%, а у больных без ПИКС — на 134,5%. В обеих подгруппах контрольной группы уровень этого показателя существенно

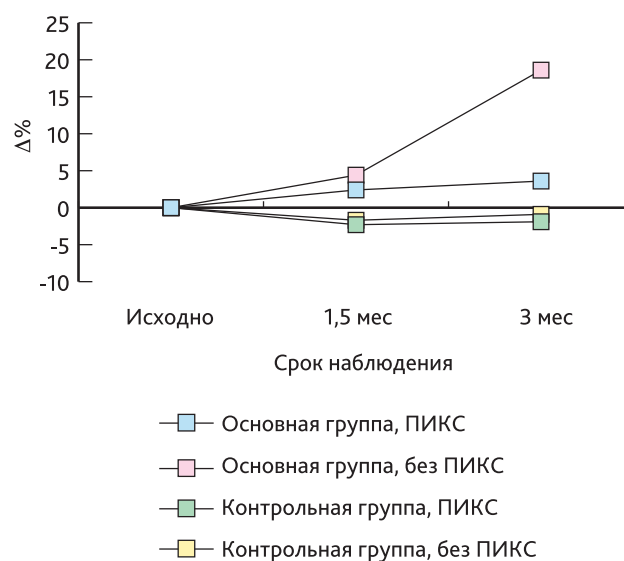


Рисунок 1. Изменение уровня SDNN в дневные часы у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне терапии Омакором

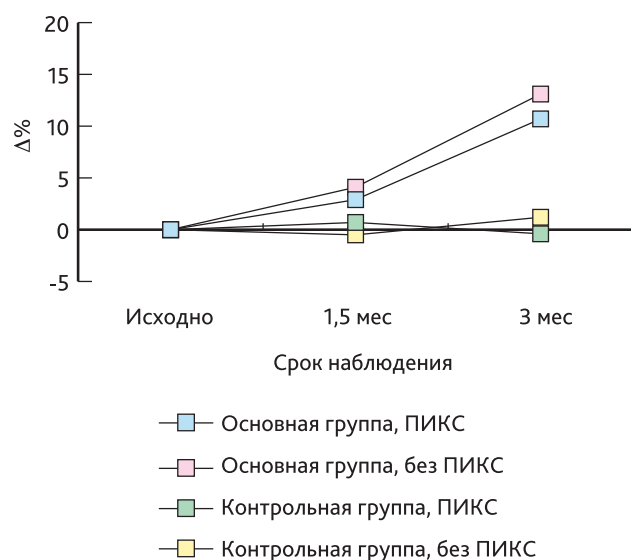


Рисунок 2. Изменение уровня SDNN в ночные часы больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне терапии Омакором

не изменялся на всем протяжении времени наблюдения (рис. 3).

У пациентов без ПИКС в основной группе уровень рNN50 в ночное время увеличился на 38,2% уже через 1,5 мес приема Омакора, а к 3-му мес его показатель вырос на 67,3%. В подгруппе пациентов с ПИКС основной группы достоверная динамика этого показателя отмечалась лишь через 3 мес от начала исследования — рNN50 в ночные часы повысился на 76,2%. В контрольной группе динамики этого показателя не было.

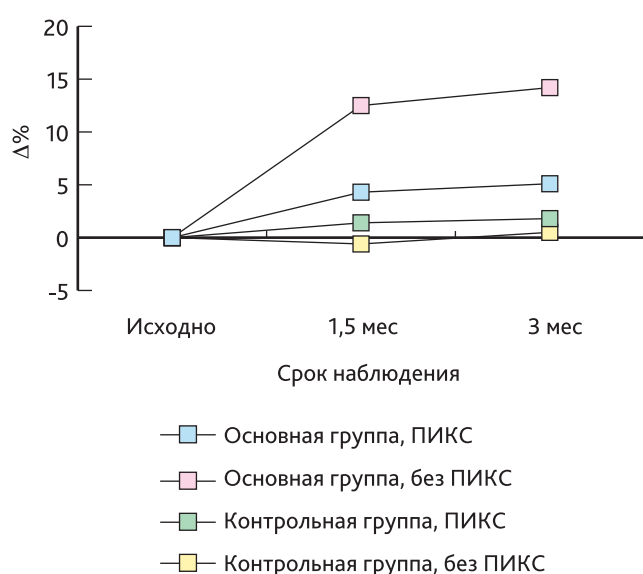


Рисунок 3. Изменение уровня HF в дневные часы у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне терапии Омакором

Уровень гMSSD в дневное время оставался неизменным в обеих подгруппах основной и контрольной группы на всем протяжении срока наблюдения. Показатель гMSSD в ночные часы также не изменялся через 1,5 мес от начала терапии Омакором, но к 3-му мес отмечалось увеличение его на 24,8% у пациентов без ПИКС основной группы, в то время как в подгруппе пациентов с ПИКС и у всех больных контрольной группы достоверной динамики гMSSD в ночное время не было. Динамика частотных показателей ВСР на фоне терапии Омакором представлена в табл. 3, 4.

Как видно из табл. 3, 4, показатели VLF и LF в ночное и дневное время не изменялись в основной и контрольной группах в течение 3 мес. При оценке HF в дневное время было отмечено повышение уровня его через 1,5 мес на 12,6%, а через 3 мес — на 14,2% у пациентов без ПИКС основной группы, а в подгруппе с ПИКС основной группы и в контрольной группе уровень HF в дневное время оставался на прежнем уровне (рис. 3).

При исследовании изменений в ночной период также была выявлена положительная динамика этого показателя. В подгруппе без ПИКС основной группы HF увеличился на 10,7% через 1,5 мес, а к 3-му мес вырос на 13,6%. У больных с ПИКС основной группы увеличение этого показателя на 11,7% наблюдалась к 3-му мес терапии Омакором. В обеих подгруппах контрольной группы изменений HF в ночные часы не было (рис. 4).

В дневное время уровень показателя nHF вырос в подгруппе больных без ПИКС основной группы уже к 1,5 мес наблюдения на 15,9%, а к 3 мес — увеличился на 32,7%, в то время как у пациентов с ПИКС основной

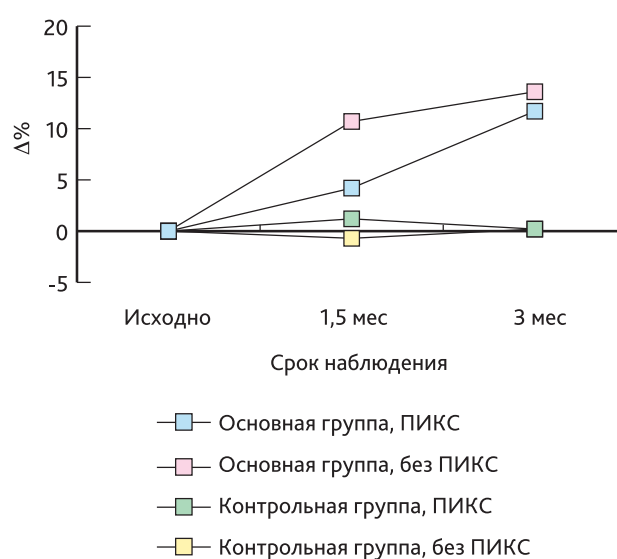


Рисунок 4. Изменение уровня HF в ночные часы у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне терапии Омакором

Таблица 3. Динамика частотных показателей ВСП в дневное время у больных хронической ИБС и СД 2 типа в основной и контрольной группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		Срок лечения		
			Исходно	1,5 мес	3 мес
VLF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	951,8 ± 53,2	945,1 ± 54,1	934,9 ± 55,2
		Без ПИКС, n = 25	940,1 ± 47,3	938,1 ± 49,2	944,1 ± 52,1
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	968,2 ± 53,2	970,6 ± 57,3	973,6 ± 58,5
		Без ПИКС, n = 27	934,8 ± 50,3	927,9 ± 52,1	929,3 ± 53,4
LF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	357,7 ± 16,9	360,2 ± 20,8	361,3 ± 21,0
		Без ПИКС, n = 25	342,7 ± 17,8	348,4 ± 18,1	353,8 ± 18,0
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	361,0 ± 17,3	363,7 ± 17,8	363,1 ± 18,1
		Без ПИКС, n = 27	338,6 ± 18,0	334,1 ± 18,3	332,8 ± 20,2
HF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	96,9 ± 5,2	101,1 ± 5,6	101,8 ± 5,8
		Без ПИКС, n = 25	101,2 ± 5,3	113,8 ± 5,5*	115,6 ± 5,5*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	95,5 ± 5,1	96,8 ± 6,0	97,2 ± 6,8
		Без ПИКС, n = 27	98,8 ± 4,8	98,2 ± 5,6	99,3 ± 6,2
nHF (%)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	20,3 ± 1,0	20,9 ± 1,2	21,2 ± 1,2
		Без ПИКС, n = 25	20,8 ± 1,1	24,1 ± 1,1*	27,6 ± 1,2*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	19,3 ± 1,1	19,0 ± 1,4	19,4 ± 1,6
		Без ПИКС, n = 27	21,3 ± 1,0	20,9 ± 1,5	20,8 ± 1,6

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных и полученных на фоне терапии Омакором данных.**Таблица 4.** Динамика частотных показателей ВСП в ночное время у больных хронической ИБС и СД 2 типа в основной и контрольной группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		Срок лечения		
			Исходно	1,5 мес.	3 мес.
VLF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	1219,3 ± 62,6	1203,2 ± 63,7	1240,6 ± 65,1
		Без ПИКС, n = 25	1184,7 ± 52,3	1197,0 ± 59,8	1198,9 ± 63,5
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	1178,8 ± 60,4	1160,9 ± 62,7	1163,8 ± 62,2
		Без ПИКС, n = 27	1230,0 ± 59,2	1216,8 ± 62,4	1211,7 ± 63,6
LF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	457,3 ± 20,1	452,6 ± 24,8	451,9 ± 25,4
		Без ПИКС, n = 25	471,3 ± 22,3	467,2 ± 23,1	453,4 ± 24,9
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	449,1 ± 21,0	452,7 ± 24,5	447,2 ± 25,3
		Без ПИКС, n = 27	467,6 ± 22,1	473,7 ± 25,6	471,3 ± 26,0
HF	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	189,3 ± 9,7	197,3 ± 10,1	211,5 ± 10,1*
		Без ПИКС, n = 25	197,6 ± 9,6	218,8 ± 10,7*	224,5 ± 10,8*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	183,6 ± 9,6	185,8 ± 11,3	183,9 ± 11,3
		Без ПИКС, n = 27	199,1 ± 10,0	197,8 ± 11,7	199,5 ± 11,5
nHF (%)	Основная, n = 45	ПИКС, n = 20	22,9 ± 1,1	25,4 ± 1,2*	26,7 ± 1,2*
		Без ПИКС, n = 25	23,3 ± 1,0	27,6 ± 1,2*	29,9 ± 1,3*
	Контрольная, n = 45	ПИКС, n = 48	22,6 ± 1,1	22,9 ± 1,5	22,6 ± 1,8
		Без ПИКС, n = 27	24,0 ± 1,1	23,8 ± 1,4	23,7 ± 1,7

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных и полученных на фоне терапии Омакором данных.

группы и в обеих подгруппах контрольной группы не менялся. Уровень nHF в ночной период изменился в обеих подгруппах основной группы уже через 1,5 мес приема Омакора: в подгруппе с ПИКС он вырос на 10,9%, а подгруппе пациентов без ПИКС — на 18,5%. К 3-му мес наблюдения повышение уровня nHF в ночной период достигло 16,6% у больных с ПИКС основной группы, а в подгруппе без ПИКС увеличилось на 28,3%. В контрольной группе изменений этого показателя не было.

При анализе влияния Омакора на ишемические изменения в миокарде отмечалась положительная динамика отдельных показателей (табл. 5).

В результате исследования через 1,5 и 3 мес терапии Омакором изменения общего числа ИЭ за сут, а также числа болевых и безболевых ИЭ не отмечалось ни в одной из групп. Однако к 3-му мес терапии Омакором у пациентов основной группы выявлено сни-

Таблица 5. Динамика ишемических изменений на ЭКГ у больных ИБС и СД 2 типа на фоне терапии Омакором ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Срок лечения		
		Исходно	1,5 мес	3 мес
Σ интеграл смещения сегмента ST	Основная	47,6 ± 3,2	45,9 ± 3,4	45,2 ± 3,8
	Контрольная	44,1 ± 2,9	44,5 ± 3,3	44,3 ± 4,2
Общая продолжительность ИЭ за сутки, мин	Основная	16,3 ± 0,8	15,7 ± 1,0	12,6 ± 0,7*
	Контрольная	15,1 ± 1,0	15,3 ± 0,9	15,2 ± 0,9
Общее число ИЭ за сутки	Основная	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,4
	Контрольная	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,4
Болевые ИЭ за сутки	Основная	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
	Контрольная	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3
Безболевые ИЭ за сутки	Основная	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,3
	Контрольная	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,4
Число таблеток нитроглицерина в неделю	Основная	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,1*
	Контрольная	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,2	2,9 ± 0,3

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия исходных и полученных на фоне терапии Омакором данных.

жение продолжительности ИЭ за сут у пациентов основной группы на 22,7%, а в контрольной группе этот показатель остался без изменений весь период наблюдения (рис. 5).

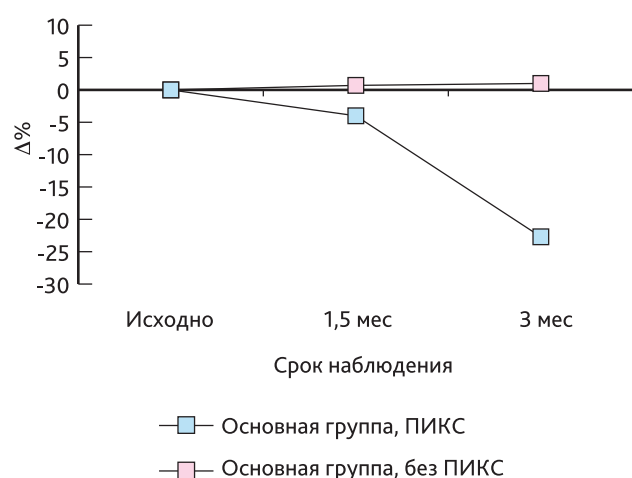
У пациентов основной группы к 3-му мес приема Омакора отмечалось снижение потребности в нитроглицерине на 16,1%, а в контрольной группе частота применения нитроглицерина оставалась на прежнем уровне. Σ интеграл смещения сегмента ST достоверно не изменялся ни в одной из групп на протяжении периода наблюдения.

Указанные результаты согласуются с результатами отдельных работ, исследовавших динамику параметров ВСР на фоне лечения Омакором 1 г/сут у пациентов с ИБС без сопутствующего СД. Так, при оценке изменений ВСР у больных с ПИКС и гипертриглицери-

демией в сочетании с артериальной гипертензией на фоне приема Омакора 1 г/сут в течение 12 нед положительной динамики не отмечалось [12]. Авторы объясняют отрицательный результат исследования короткой продолжительностью курса терапии Омакором, а также тяжестью состояния пациентов — известно, что существенная доля больных перенесла 2 и более ИМ, а часть пациентов перенесли в анамнезе реконструктивные вмешательства на миокарде, в том числе ангиопластику со стентированием и аортокоронарное шунтирование. Положительный эффект, полученный в настоящем исследовании, в отличие от вышеописанной работы, можно объяснить тем, что среди пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа не было больных с повторным ИМ, лишь 1 пациент в анамнезе перенес оперативное вмешательство на миокарде.

В другом исследовании при изучении влияния 3-месячного курса терапии Омакором 1 г/сут у больных ИБС в сочетании с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей отмечалась выраженная положительная динамика частотных параметров ВСР [5]. Важно учитывать, что среди пациентов в этом исследовании также имелись лица, страдающие ПИКС. Однако более выраженный положительный ответ на терапию Омакором у пациентов с ИБС и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей по сравнению с результатами настоящего исследования можно объяснить тем, что у подавляющего большинства отсутствовало нарушение углеводного обмена, значительно ухудшающего функционирование ВНС.

Таким образом, наибольшей эффективности Омакора в отношении влияния на параметры ВСР при приеме его в дозе 1 г/сут следует ожидать у пациентов с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа без ПИКС. У больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, имеющих рубцовые изменения в миокарде, Омакор 1 г/сут проявляет несколько меньший эффект.

**Рисунок 5.** Изменение продолжительности ИЭ за сутки у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне приема Омакора

Оценивая положительные результаты применения Омакора у больных с ИБС и СД 2 типа, нельзя не отметить выявленные в ходе настоящего исследования антиишемические свойства препарата. Подобный эффект можно объяснить способностью ω -3 ПНЖК повышать продукцию эндотелием сосудистой стенки оксида азота, обладающего мощным вазодилатирующим свойством [16]. Вероятно, в результате этого происходит более выраженная дилатация коронарных артерий и расширение их просвета, что уменьшает выраженность ишемических атак и глубины ишемии, в связи с чем снижается необходимость дополнительного приема нитратов. Таким образом, применение Омакора на фоне традиционной терапии у больных хроническими формами ИБС в сочетании с СД 2 типа оказывает дополнительный антиишемический эффект и снижает потребность в применении короткодействующих нитратов.

Выводы

Омакор (1 г/сут) в составе комплексной терапии больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в течение 3 мес приводит к улучшению параметров ВСР, что проявляется повышением ряда временных (SDNN, pNN50 и rMSSD) и частотных (HF и nHF) показателей, отражающих выраженность парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему.

Омакор (1 г/сут) оказывает более выраженное положительное влияние на ВСР у пациентов с ИБС и СД 2 типа без ПИКС по сравнению с больными, страдающими ПИКС.

Прием Омакора (1 г/сут) в течение 3 мес у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа усиливает антиангинальный эффект нитратов и β -блокаторов, способствуя снижению общей продолжительности ИЭ за сут и снижению потребности в использовании нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии.

Учитывая описанные свойства Омакора, можно сделать вывод о целесообразности включения препарата в комплексную терапию больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа с целью улучшения состояния ВСР, а также повышения эффективности основных антиангинальных препаратов.



Список литературы

1. *Барин А.Н., Новосадова М.В.* Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Фарматека. 2010. № 12. С. 55–61.
2. *Говорин А.В., Филев А.П.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 8 (1). С. 95–102.

3. *Грицюк А.И.* Значение внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования в патогенезе, профилактике и лечении ишемической болезни сердца // II Съезд кардиологов УССР: Тез. докл. - Киев, 1983. С.55–56.
4. *Дедов И.И.* Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики профилактики и лечения. М.: Москва, 2007.
5. *Костина Н.Л., Михин В.П.* Аритмическая активность и вариабельность сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне комплексной терапии Омакором // Сердце. 2011. Т. 10. № 4. С. 218–223.
6. *Лукияничков В.С., Зверева И.В.* Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа // РМЖ, Эндокринология. 2009. № 10. С. 34–38.
7. *Макарова В.Л., Комельских К.А., Зенин Д.М., Силакова В.Н., Смоленская О.Г.* Атеросклеротическое поражение коронарных артерий при патологии углеводного обмена // УРМЖ. 2007. № 7. С. 46–51.
8. *Мартынов А.И., Чельцов В.В.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике. Фармакологические эффекты и терапевтическое применение. Методические рекомендации. Москва, 2007. С. 10–14.
9. *Минакова И.В., Минакова Н.Э., Дубачев А.А.* Показатели спектрального анализа и традиционных параметров вариабельности ритма сердца у больных послереконструктивных кардиовмешательств // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII. № 2. С. 133–136.
10. *Моисеев С.В.* N-3 полиненасыщенные жирные кислоты – новый подход к лечению аритмий // Клини. фармакол. тер. 2011. № 20(1). С. 30–36.
11. *Моргунова И.Е.* Социальная значимость атеросклероза и роль полиненасыщенных жирных кислот в его лечении // РМЖ. 2007. № 20.
12. *Перова Н.В., Марцевич С.Ю., Литинская О.В., Шерашов В.С., Чудакова И.А., Оганов Р.Г.* Высокоочищенные и высококонцентрированные омега-3 жирные кислоты у больных хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // Клиническая фармакология и терапия. 2007. Т. 16. № 4. С. 36–41.
13. *Шляхто Е. В., Красильникова Е.И., Сергеева Е.Г.* Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза // Обзоры клинической кардиологии. 2006. № 7. С. 2–12.
14. *Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В.* Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу / Харьков, 2010. С. 20–27.
15. *Goodfellow J., Bellamy M.F., Ramsey M.W.* Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35 (2). P. 265–270.
16. *Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G. et al.* The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 1052–1062.
17. *Passa P., Paillole C.* Cardiac involvement in diabetes // Vascular Complications of Diabetes. Paris, 1994. P. 141–144.
18. *Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et al.* Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // Diabet Med. 1993. Vol. 10 (9). P. 820–824.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Авторы выражают благодарность компании «Эбботт Продактс».