

ВЛИЯНИЕ N-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

S. Nodari¹, M. Triggiani¹, U. Campia³, A. Manerba¹, G. Milesi¹, B.M. Cesana², M. Gheorghide^{3*}, L. Dei Cas¹

¹ Отдел экспериментальной и прикладной медицины, секция сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Брешии. Брешия, Италия

² Секция медицинской статистики и биометрии, Отдел биомедицинских исследований и биотехнологий, Университет Брешии. Брешия, Италия

³ Центр сердечно-сосудистых инноваций, Школа медицины Фейнберга, Северо-западный университет. Чикаго, Иллинойс, США

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья S. Nodari, M. Triggiani, U. Campia, A. Manerba, G. Milesi, B.M. Cesana, M. Gheorghide, L. Dei Cas Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57:870-879. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией

S. Nodari¹, M. Triggiani¹, U. Campia³, A. Manerba¹, G. Milesi¹, B.M. Cesana², M. Gheorghide^{3*}, L. Dei Cas¹

¹ Отдел экспериментальной и прикладной медицины, секция сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Брешии. Брешия, Италия

² Секция медицинской статистики и биометрии, Отдел биомедицинских исследований и биотехнологий, Университет Брешии. Брешия, Италия

³ Центр сердечно-сосудистых инноваций, Школа медицины Фейнберга, Северо-западный университет. Чикаго, Иллинойс, США

Цель. Оценить влияния n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью (СН), обусловленной неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 133 больных хронической СН, обусловленной неишемической ДКМП с минимально выраженными симптомами на фоне стандартной терапии. Больные были рандомизированы в группы лечения плацебо или n-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. До начала лечения и через 12 мес после рандомизации у больных была проведена оценка функции ЛЖ и функционального резерва по данным эхокардиографии и кардиопульмонального нагрузочного теста, а также определяли функциональный класс NYHA (New York Heart Association).

Результаты. Через 12 мес после рандомизации в группы лечения были выявлены значимые различия ($p < 0,001$) следующих показателей между группами больных, получавших n-3 ПНЖК или плацебо: 1) фракция выброса ЛЖ (увеличение на 10,4% и снижение на 5%, соответственно); 2) пиковое потребление кислорода (VO₂) (увеличение на 6,2% и снижение на 4,5%, соответственно); 3) продолжительность нагрузки (увеличение на 7,5% и снижение на 4,8%, соответственно); 4) средний показатель функционального класса NYHA (снижение с $1,88 \pm 0,33$ до $1,61 \pm 0,49$ и увеличение с $1,83 \pm 0,38$ до $2,14 \pm 0,65$, соответственно). Частота госпитализаций в связи с СН составила 6% у больных, получавших n-3 ПНЖК, и 30% у больных, получавших плацебо ($p = 0,0002$).

Заключение. У больных неишемической ДКМП с минимально выраженными симптомами заболевания при лечении, проводившемся в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, терапия n-3 ПНЖК увеличивает систолическую функцию ЛЖ и может снижать частоту госпитализаций в связи с СН. Учитывая эти обнадеживающие данные, необходимо проведение более крупных исследований для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: кардиомиопатия, функциональный резерв, сердечная недостаточность, неишемическая дилатационная кардиомиопатия, n-3 полиненасыщенные жирные кислоты, функциональный класс сердечной недостаточности.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):246-256

*Автор, ответственный за переписку: m-gheorghide@northwestern.edu

Исследование было проведено с финансовой поддержкой гранта "Centro per lo Studio ed il Trattamento dello Scompenso Cardiaco" университета Брешии, Брешия, Италия.

Dr. Gheorghide является консультантом Bayer Schering Pharma AG, Debiopharm SA, Medtronic, Novartis, Otsuka Pharmaceuticals, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Solvay Pharmaceuticals (в настоящее время Abbott), и Pericor Therapeutics, и получил финансовую компенсацию поездок от фирм Bayer Schering Pharma, Novartis, и Sigma-Tau Pharmaceuticals. Все другие авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, способных привести к конфликту интересов.

Материалы статьи были доложены на 14-й ежегодной научной конференции Американского общества сердечной недостаточности (12-15 сентября 2010) в Сан-Диего, Калифорния.

Рукопись получена редакцией JACC 26 августа 2010, исправленная рукопись получена 1 ноября 2010, принята в печать 9 ноября 2010.

Несмотря на уменьшение заболеваемости и летальности при современном лечении, сердечная недостаточность (СН) связана в целом с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой госпитализаций [1]. Результаты исследования GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure) указывают, что длительное лечение *n-3* полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) в дозе 1 г в день снижает летальность и частоту госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у больных хронической СН II–IV функциональных классов (ФК) NYHA (New York Heart Association), получающих лекарственную терапию, соответствующую основанным на доказательствах рекомендациям, независимо от этиологии СН и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2].

Существует несколько потенциальных механизмов, которые могут лежать в основе полезного эффекта *n-3* ПНЖК при лечении больных СН, в том числе, но не только, антиаритмический и гемодинамический эффекты. В частности, экспериментальные и клинические исследования показали, что *n-3* ПНЖК могут улучшать функцию эндотелия [3], артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС) [4] и податливость сосудистой стенки [5]. Кроме того, в модели СН у животных было показано, что лечение добавлением в пищу эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) предотвращает увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ и сдвиг между альфа- и бета-изоформами цепей миозина при экспериментальном оперативном бандаже брюшной аорты [6]. Однако остается неизвестной способность лечения *n-3* ПНЖК улучшать функцию ЛЖ у больных СН. Настоящее исследование было спланировано для проверки гипотезы о том, что лечение *n-3* ПНЖК улучшает такой показатель функции левого желудочка, как фракция выброса у больных со стабильной СН, обусловленной ишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Кроме того, мы хотели определить, может ли лечение *n-3* ПНЖК оказывать положительное влияние на эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ, функциональный резерв, оцениваемый по пиковому VO_2 при кардиопульмональном стресс-тесте (КПСТ), а также функциональный класс NYHA.

Методы

Популяция больных. Соответствующими включениям в исследование считались больные в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом ишемическая ДКМП, нарушением систолической функции ЛЖ (определяемым как ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) и стабильным клиническим состоянием с минимальным проявлением симптомов в течение не менее 3 мес, получающие как минимум в течение

6 мес лекарственную терапию в максимальных переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями. Диагноз ишемической ДКМП у всех больных основывался на отсутствии сужений $\geq 50\%$ коронарных артерий при ангиографии, выполненной в период обследования по поводу кардиомиопатии. Кроме того, дополнительные визуализирующие исследования проводились в случае дальнейших изменений клинического состояния или при появлении симптомов, которые могли бы быть связаны с ишемией.

Следующие критерии были основанием для исключения больных из исследования: наличие симптомов или доказательств диагноза ишемической болезни сердца, по данным неинвазивных исследований; заболевание периферических артерий; врожденный или приобретенный порок сердца; персистирующая фибрилляция предсердий; неспособность выполнения велоэргометрии в связи с внесердечными причинами; умеренно или резко сниженный функциональный резерв; СН IV ФК NYHA; плохое акустическое окно, ограничивающее возможность оценки эхокардиографических показателей; хроническое заболевание легких; тяжелое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м²); тяжелое заболевание печени; любое другое заболевание, ограничивающее ожидаемую продолжительность жизни ≤ 1 года; наличие противопоказаний к применению изучаемых лекарственных препаратов, а также участие пациента в период проведения исследования в другом исследовании.

Дизайн исследования. Исследование было запланировано как двойное слепое плацебо-контролируемое, в параллельных группах. Потенциальным участникам исследования, которых последовательно отбирали в клинику университета города Брешиа среди амбулаторных пациентов с СН, назначалось предварительное обследование, включавшее изучение истории заболевания, физикальное обследование, электрокардиограмму (ЭКГ), общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением электролитов и показателей функции почек и печени, доплероэхокардиографию. В течение 2 нед после визита скрининга всем больным, которые подходили для включения в исследование, был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест с предварительным обучающим занятием для ознакомления больных с оборудованием. Больные были поочередно рандомизированы в группы лечения желатиновыми капсулами массой 1 г, содержащими от 850 до 882 мг этиловых эфиров ЭПК и ДГК в среднем соотношении (ЭПК/ДГК) 0,9:1,5 (OMACOR, Pronova Biopharma, Лисакер, Норвегия), или внешне идентичными желатиновыми капсулами массой 1 г, содержащими плацебо (оливковое масло). Лечение проводилось в дозе 5 капсул в день в

течение первого мес и по 2 капсулы в день в последующем до окончания исследования. Капсулы в расчете на мес отпускались больным в стеклянных флаконах, содержащих по 80 капсул. Приверженность лечению оценивалась при ежемесячном визите путем подсчета не принятых капсул. Если больной принимал менее 80% капсул, назначенных на мес, считалось, что режим приема нарушен и этот больной должен быть исключен из исследования. При наблюдении повторные визиты назначались ежемесячно или в любое время, когда врачу, проводящему исследование, сообщали о потенциально значимых клинических событиях. При визите через 12 мес проводились физикальное обследование, повтор ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей функции почек и печени, доплер-эхокардиографическое исследование и кардиопульмональный нагрузочный тест. Протокол исследования был одобрен Экспертным советом Университета Брешии (Брешия, Италия). Исследование соответствовало Хельсинской декларации и Рекомендациям по надлежащей клинической практике (Guidelines for Good Clinical Practice). Письменное информированное согласие было получено от каждого больного.

Методы. *Эхокардиографическое исследование.* Эхокардиографическое исследование, включающее двухмерный режим, М-режим и доплер-эхокардиографию, было проведено с применением ультразвукового сканнера General Electric Vivid 7.0 (General Electric Healthcare, Милан, Италия) с датчиком 2-5 МГц. В соответствии со стандартами, определенными Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии [7], измерялись следующие параметры: конечный диастолический и конечный систолический диаметр ЛЖ, а также конечный диастолический и конечный систолический объем ЛЖ; ФВ ЛЖ (%), рассчитанная с использованием бипланового метода Симпсона; фракция укорочения (%); степень митральной регургитации с градацией от 0 до 4 баллов при доплер- и цветном доплер-эхокардиографическом исследовании (0=отсутствует; 1=минимальная, 2=легкая, 3=умеренная, 4=тяжелая); диаметр левого предсердия; толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки; давление в правом предсердии; систолическое давление в легочной артерии; скорости диастолического потока через митральный клапан (пиковая скорость раннего наполнения желудочка – E-волна, пиковая скорость позднего наполнения желудочка – A-волна, отношение E/A, время замедления E-волны); оценка диастолической функции в баллах с градацией от 1 до 4 (нормальная, нарушение расслабления, псевдонормальный тип дисфункции и рестрикция), при которой более высокие баллы указывают на более выраженные нарушения диастолической функции [8]. Эхокардиографические исследования

выполнялись одним кардиологом (G.M.), а результаты исследования оценивались другим кардиологом (A.M.), оба специалиста не знали о том, какое лечение получает больной.

Кардиопульмональный нагрузочный тест. Кардиопульмональный тест с велоэргометрической нагрузкой выполнялся опытным персоналом под наблюдением 2 кардиологов; все больные были проинструктированы и прошли обучающее занятие для ознакомления с оборудованием (Medical Graphics Italia, Милан, Италия). За 2 ч до исследования больным разрешался легкий завтрак. Все исследования проводились с 10 до 13 ч в комнате с контролируемой температурой (от 21°C до 23°C), выполнялась непрерывная запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях (Cardio Perfect, Medical Graphics Italia). Артериальное давление измеряли ручным способом. Применялся протокол линейного приращения нагрузки (ramp protocol) с вращением педалей со скоростью 60 об/мин с линейным нарастанием нагрузки на 1 Вт каждые 6 сек (10 Вт/мин). Во всех случаях при проведении пробы оценивались такие симптомы, как одышка и/или утомление. Минутная вентиляция, потребление кислорода (VO_2), продукция углекислого газа и другие кардиопульмональные показатели определялись за каждый дыхательный цикл («breath-by-breath») пневмотахографией с двунаправленным датчиком потока (preVent Pneumotach, Medical Graphics, Сан-Паулу, Миннесота). Потребление кислорода (VO_2) и ЧСС в покое были рассчитаны как средние показатели значений, зарегистрированных в течение последних 30 сек периода покоя, а пиковое VO_2 при нагрузке было рассчитано как среднее значение за последние 30 сек нагрузки. Уровень анаэробного порога рассчитывался автоматически методом Вассермана (или «V-slope») [9]. Кардиопульмональный нагрузочный тест считался адекватным, если пиковый дыхательный коэффициент был более 1,05. Должная максимальная частота сердечных сокращений в соответствии с возрастом рассчитывалась по формуле: $220 - \text{возраст}$. Процентное соотношение пиковой ЧСС и максимальной должной ЧСС, соответствующей возрасту, рассчитывали по формуле: $(\text{пиковая ЧСС} / \text{максимальная должная ЧСС}) \times 100$. Процент от максимального должного потребления кислорода ($\%VO_{2\text{max}}$) определяли как отношение пикового VO_2 и теоретического $VO_{2\text{max}}$, рассчитанного в соответствии со стандартной формулой: $[(50,72 - (0,372 \times \text{возраст})] \times \text{вес} / \text{вес}$ для мужчин и $[(22,72 - (0,17 \times \text{возраст})] \times (\text{вес} + 43) / \text{вес}$ для женщин [10, 11]. Кардиопульмональные тесты с нагрузкой проводили и интерпретировали 2 кардиолога (A.M. и G.M.), которые не знали о том, какое лечение получают больные.

Лабораторные исследования. У больных брали кровь для проведения общего анализа, биохимического анализа с современной панелью показателей, анали-

за воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL) и интерлейкин-1, а также свободные жирные кислоты сыворотки (СЖК). Уровни воспалительных цитокинов определяли в венозной крови, которую брали в пустые пробирки и центрифугировали в течение 1 ч при скорости 1700 об/мин при температуре 4°C в течение 15 мин. Полученная сыворотка хранилась при температуре -80°C, оценка проводилась иммуноферментным анализом со спектрофотометрическим определением [12]. Уровни n-3 и n-6 ПНЖК измеряли в образцах крови, взятых после 10 или более часов голодания, собранных в пробирки, содержащие K₃-этилендиаминтетрауксусную кислоту, отцентрифугированных при скорости 400 об/мин при 4°C в течение 10 мин, а затем хранившихся при температуре -20°C. Анализ СЖК плазмы, включая линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, ЭПК и ДГК проводился газо-жидкостной хроматографией после образования метиловых эфиров, результаты указывались как процент от общего уровня СЖК. Кратко проводилось прямое метилирование 50 μ л плазмы с 1 мл 3N MeOH/HCl (Supelco, Беллефон, Пенсильвания). Через 1 ч после инкубации при 90°C СЖК были дважды экстрагированы с 2 мл воды, 2 мл насыщенного раствора KCl и 2 мл n-гексана [13]. Полученные метиловые эфиры жирных кислот были разделены газожидкостной хроматографией (85.10; Dani Instruments S.p.a., Кологно Монзесе, Италия), оборудованной капиллярной колонкой (Omegawax 320, Supelco), детектором пламенной ионизации и температурно-программируемым испарителем. Коэффициенты вариации между разными исследованиями составляли 0,9% для ЭПК и 1,3% для ДГК. Индекс омега-3 был рассчитан как отношение уровня ЭПК+ДГК к общему количеству СЖК.

Статистический анализ. Непрерывные переменные представлены в виде математической средней (со стандартным отклонением). Категорийные переменные представлены абсолютным значением или выражены в процентах, их различия оценивались с применением теста хи-квадрат. Проведение ковариантного анализа основных показателей как независимых переменных через 12 мес наблюдения с их исходным значением было невозможным вследствие статистической значимости теста параллелизма. Анализ результатов для каждого из показателей проводился в соответствии со случайным распределением в группы вмешательства («intention to treat») с применением непарного t критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона соответственно различиям (до и после лечения). В случае статистически значимых взаимодействий сравнение внутри групп проводилось с применением апостериорного теста ("a posteriori" test) со снижением уровня значимости путем применения кор-

рекции Бонферрони. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$ (двустороннем).

Первичной конечной точкой исследования было изменение систолической функции ЛЖ, выраженное как разница между исходной ФВ ЛЖ и ФВ ЛЖ через 12 мес наблюдения. Вторичные конечные точки включали: 1) изменение диастолической функции ЛЖ, оцененной при эхокардиографическом исследовании; 2) изменение функционального резерва, выраженное как пиковое VO_2 ; 3) изменение функционального класса NYHA через 12 мес наблюдения по сравнению с функциональным классом при исходной оценке.

Определение необходимого размера выборки основывалось на различии между изменениями ФВ ЛЖ при лечении n-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут по сравнению с изменениями ФВ ЛЖ при лечении плацебо. Была принята гипотеза, что назначение n-3 ПНЖК будет связано с улучшением размера эффекта на 0,5 для ФВ ЛЖ (или 3% для феномена изменчивости, различия между исходными данными и результатами через 12 мес наблюдения 6%). Рассчитанный размер выборки составил 65 больных в каждой группе для обеспечения 80% статистической мощности для выявления размера эффекта, равного 0,5, с $\alpha = 0,05$ (двусторонней) при применении t критерия Стьюдента для непарных данных. Анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.1, SAS Institute, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Схема проведения исследования показана на рис. 1. В исследовании участвовали 133 больных. Первый больной был включен 5 ноября 2007 г., последний пациент завершил исследование 30 июня 2009 г. Средний возраст больных составил 63 ± 10 лет; среди больных было 13 женщин (9,8%); все больные получали лечение ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатором рецептора ангиотензина II (БРА), бета-блокатором и фуросемидом. Кроме того, 80 больных (60,2%) также принимали блокатор рецепторов альдостерона. В обеих группах исследования больные принимали более 80% назначенных доз лечения, ни один больной не был исключен из исследования из-за некомплаентности к лечению. Исходные эхокардиографические данные подтверждали увеличение размера левого желудочка (средний конечно-диастолический диаметр ЛЖ составил 68 ± 6 мм, средний конечный диастолический объем составил 192 ± 44 мл) и умеренную систолическую дисфункцию ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ $37 \pm 6\%$). При кардиопульмональном нагрузочном тесте среднее пиковое VO_2 было 19 ± 4 мл/кг/мин, а средний процент от максимального должного VO_2 составлял $70 \pm 11\%$.

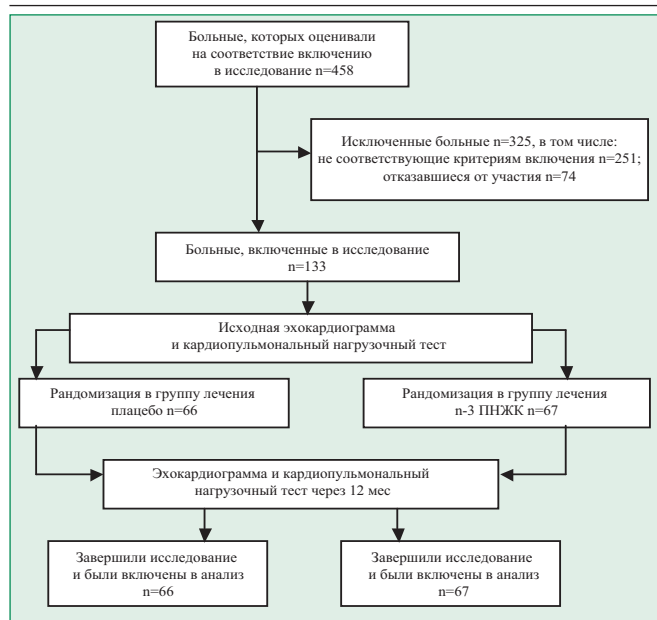


Рис. 1. Схема фаз проведения исследования Показаны различные фазы исследования, число больных, у которых оценивали соответствие включению в исследование, число больных, включенных в исследование, и число больных, рандомизированных в группы лечения. ПНЖК=полиненасыщенные жирные кислоты

Основные демографические и клинические характеристики больных в группах лечения представлены в табл. 1.

Влияние лечения на концентрацию n-3 ПНЖК в крови. При исходном исследовании ЭПК+ДГК составляли $1,68 \pm 0,43\%$ СЖК крови в группе лечения плацебо и $1,76 \pm 0,50\%$ в группе лечения n-3 ПНЖК ($p=0,363$). При наблюдении через 12 мес каких-либо значимых изменений концентрации ЭПК+ДГК в группе лечения плацебо не наблюдалось ($1,66 \pm 0,41\%$ в сравнении с $1,68 \pm 0,43\%$; $p=0,082$). Напротив, у больных, которые лечились n-3 ПНЖК, наблюдалось значительное повышение концентрации ЭПК+ДГК (с $1,76 \pm 0,50\%$ до $4,31 \pm 0,83\%$; $p<0,001$). Таким образом, в конце периода лечения уровни n-3 ПНЖК были значительно выше при активном лечении, чем в группе лечения плацебо ($p<0,001$).

Влияние лечения n-3 ПНЖК на фракцию выброса и другие показатели систолической функции ЛЖ. У больных, которые были рандомизированы в группу лечения n-3 ПНЖК, через 12 мес наблюдалось значительное увеличение ФВ ЛЖ ($10,4 \pm 9,5\%$; $p<0,001$) по сравнению с исходными результатами. Напротив, в группе лечения плацебо произошло значительное снижение ФВ ЛЖ за время наблюдения ($-5,0 \pm 3,8\%$; $p<0,001$). При сравнении результатов в двух группах лечения различия изменений ФВ ЛЖ, произошедших за 12 мес лечения, были статистически значимыми ($p<0,001$) (рис. 2). Лечение n-3 ПНЖК привело к

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики больных в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК

Характеристика	Плацебо (n=66)	n-3 ПНЖК (n=67)
Возраст (годы)	64±9	61±11
Мужчины	56(84,9)	64 (95,5)
Вес, кг	76,0±7,5	76,9±10,1
ИМТ, кг/м ²	25,7±2,22	25,9±2,3
Период после установления диагноза, годы	4,1±1,5	4,2±1,7
ФК NYHA		
Средний показатель	1,83±0,38	1,88±0,33
Класс I	11 (16,7)	8 (11,9)
Класс II	55 (83,3)	59 (88,05)
Сахарный диабет	15 (23)	7 (10,4)
САД, мм рт.ст	120,5±12,2	119,5±9,2
ДАД, мм рт.ст	76,2±5,1	76,0±5,2
ЧСС, ударов/мин	62±4	62±5
Креатинин, мг/дл	1,13±0,23	1,10±0,21
Расчетная СКФ, мл/мин	75,7±27,5	81,4±26,9
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	26 (39,4)	27 (40,3)
Сердечная ресинхронизирующая терапия	22 (33,3)	17 (25,4)
Лекарственные препараты		
ИАПФ	59 (89,4)	52 (77,6)
БРА	7 (10,6)	15 (22,4)
ИАПФ/БРА	66 (100)	67 (100)
Блокаторы альдостерона	42 (63,6)	38 (56,7)
Бета-блокаторы	66 (100)	67 (100)
Амиодарон	35 (53)	27 (40,3)
Фуросемид	66 (100)	67 (100)
Статины	11 (17)	7 (10)

Данные представлены как средняя ± стандартное отклонение или n (%)
 ИМТ = индекс массы тела; БРА = блокатор рецептора ангиотензина II;
 ДАД = диастолическое артериальное давление; ИАПФ = ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты; САД = систолическое артериальное давление;
 СКФ = скорость клубочковой фильтрации; ЧСС = частота сердечных сокращений; NYHA = New York Heart Association

уменьшению размеров ЛЖ (конечного диастолического диаметра ЛЖ: $-1,8\%$, $p<0,0001$; конечного систолического диаметра ЛЖ: $-4,5\%$, $p<0,001$) и объемов ЛЖ (конечного диастолического объема ЛЖ: $-2,5\%$, $p<0,001$; конечного систолического объема: $-7,5\%$, $p<0,0001$). Напротив, в группе лечения плацебо наблюдалось небольшое увеличение конечного диастолического диаметра ЛЖ ($0,9\%$, $p<0,001$), конечного систолического диаметра ЛЖ ($0,86\%$, $p=0,0001$) и конечного систолического объема ЛЖ ($1,03\%$, $p<0,001$), тогда как изменений конечного диастолического объема ЛЖ отмечено не было. При сравнении изменений конечного диастолического диаметра ЛЖ, конечного систолического диаметра ЛЖ, конечного диастолическо-

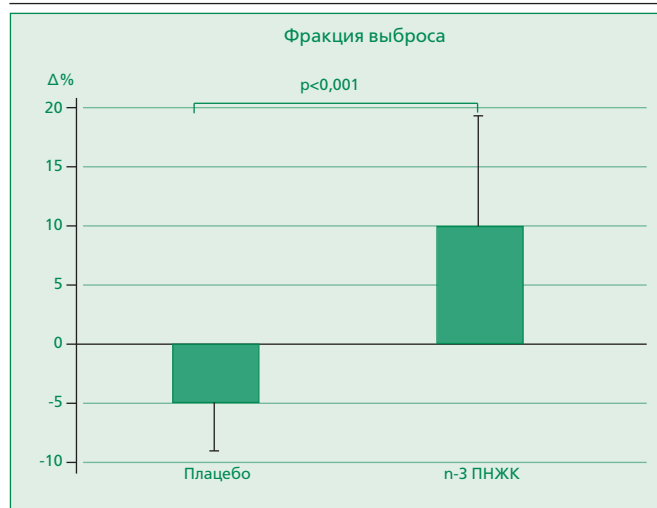


Рис. 2. Сравнение изменений фракции выброса в группах исследования через 12 мес наблюдения
Сравнение средних изменений показателей ФВ, оцененных через 12 мес наблюдения в процентах от исходных результатов, наблюдавшихся в группах лечения плацебо и n-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК)

го объема ЛЖ и конечного систолического объема ЛЖ, произошедших за 12 мес лечения, в двух группах лечения различия были статистически значимыми ($p < 0,001$ для всех сравнений) (табл. 2).

Влияние лечения n-3 ПНЖК на диастолическую функцию. У больных, которые принимали n-3 ПНЖК, скорости E-волны и A-волны, а также отношение E/A через 12 мес наблюдения были близкими к исходным показателям. Однако время замедления стало значительно больше (12,1%; $p < 0,0001$), а оценка диастолической функции в баллах стала значительно ниже (-4,74%; $p = 0,004$), что указывает на улучшение диастолической функции (табл. 2). В группе плацебо через 12 мес лечения наблюдались увеличение скорости E-волны (12,5%; $p = 0,006$) и незначимые изменения скорости A-волны и отношения E/A (3,9%, $p = 0,77$; и 14,9%, $p = 0,11$, соответственно). Однако у этих больных было зарегистрировано уменьшение времени замедления (-6,7%; $p < 0,001$) и повышение балльной оценки диастолической функции (10,1%; $p = 0,003$), что может указывать на ухудшение диастолической функции. При сравнении изменений скорости E-волны и отношения E/A, наблюдавшихся через 12 мес в 2 группах лечения, были получены статистически значимые различия ($p = 0,023$ и $p = 0,038$, соответственно), тогда как при сравнении изменений скорости A-волны различий между двумя группами лечения выявлено не было ($p = 0,714$). В конце периода лечения оценка диасто-

Таблица 2. Эхокардиографические показатели в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			n-3 ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	p	Исходное исследование	Через 12 мес	p	p*
КДР ЛЖ, мм	67,9±4,5	68,4±4,5	<0,001	67,4±6,9	66,1±6,7	<0,001	<0,001
КСР ЛЖ, мм	53,9±6,5	54,3±6,4	<0,001	52,8±7,4	50,4±7,0	<0,001	<0,001
ФУ ЛЖ	21±6	21±6	0,59	22±6	24±6	<0,001	<0,001
КДО ЛЖ, мл	193±26	194±26	0,69	191±56	186±53	<0,001	<0,001
КСО ЛЖ, мл	123±25	124±26	<0,001	123±40	113±35	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %	37±6	35±6	<0,001	36±7	39±6	<0,001	<0,001
ТЭС ЛЖ, мм	8,8±1,0	8,8±0,9	0,59	8,8±1,0	8,7±1,0	0,06	0,292
ТМЖП, мм	8,8±1,4	8,8±1,1	0,48	8,9±1,1	8,8±1,1	0,13	0,172
Размер ЛП, мм	45±5	45±5	0,97	44±5	43±4	<0,001	<0,001
ВЗ, мсек	217±38	200±33	<0,001	219±41	241±33	<0,001	<0,001
ДФ, баллы	2,17±0,48	2,32±0,47	<0,03	2,18±0,42	2,01±0,27	0,003	<0,001
СД ЛА, мм рт. ст.	29±9	33±7	<0,001	29±8	27±4	0,02	<0,001
МР, баллы	1,71±0,49	1,83±0,57	0,09	1,61±0,60	1,22±0,62	<0,001	<0,001
E, см/сек	55±20	61±25	0,006	60±28	55±18	0,06	0,023
A, см/сек	65±19	66±18	0,77	70±16	67±20	0,96	0,714
E/A	0,90±0,37	0,98±0,40	0,11	0,89±0,29	0,84±0,19	0,17	0,038

Данные представлены как M±SD.

*значение p относится к сравнению изменений эхокардиографических показателей, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения. A = пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВЗ = время замедления; ДФ = диастолическая функция; E = пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; E/A = отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения; КДР ЛЖ = конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ = конечный систолический размер левого желудочка; ФУ ЛЖ = фракция укорочения левого желудочка; КДО ЛЖ = конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ = конечный систолический объем левого желудочка; ЛП = левое предсердие; МР = митральная регургитация; СД ЛА = систолическое давление в легочной артерии; ТЭС ЛЖ = толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП = толщина межжелудочковой перегородки; ФВ ЛЖ = фракция выброса левого желудочка

лической функции в баллах была достоверно ниже в группе лечения *n-3* ПНЖК в сравнении с оценкой в группе лечения плацебо ($p < 0,001$) (табл. 2). Через 12 мес лечения плацебо у 80% больных балльная оценка диастолической функции не отличалась от исходной оценки, тогда как у 18% больных она повысилась, а у 2% снизилась. В группе лечения *n-3* ПНЖК через 12 мес у 78% больных никаких изменений балльной оценки диастолической функции по сравнению с исходной оценкой не произошло, тогда как у 19% больных наблюдалось снижение этого показателя по сравнению с исходным, а у 3% – его увеличение. При сравнении между двумя группами лечения эти различия оказались статистически значимыми ($p = 0,0002$).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на функциональный резерв. В группе лечения плацебо через 12 мес лечения наблюдалось значительное снижение пикового VO_2 (-4,9%; $p < 0,001$), процента от должного пикового VO_2 (-2,9%; $p < 0,001$), продолжительности нагрузки (-5,7%; $p < 0,001$) и ее величины (-5,3%; $p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. Напротив, у больных, принимавших *n-3* ПНЖК, было выявлено значительное повышение пикового VO_2 (6,2%; $p < 0,001$), процента от должного пикового VO_2 (4,3%; $p < 0,001$), продолжительности нагрузки (7,7%; $p < 0,001$) и ее величины (7,1%; $p = 0,002$). Сравнение в 2 группах лечения изменений этих параметров, произошедших за 12 мес, выявило статистически значимые различия (табл. 3).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на функциональный класс сердечной недостаточности NYHA. Среди больных, получавших плацебо, по окончании лечения у 47 (71,2%) пациентов оставался тот же функциональный класс NYHA, но у 19 (28,8%) больных функциональный класс NYHA повысился, что указывает на ухудшение клинического состояния. В группе больных, получавших *n-3* ПНЖК, у 49 (73,1%) больных сохранился исходный функциональный класс NYHA, а у 18 (26,9%) больных был определен более низкий функциональный класс NYHA, что указывает на улучшение функционального статуса. Ни у одного из больных не было повышения функционального класса NYHA по сравнению с исходным, что позволяет предполагать, что ни у одного больного не произошло ухудшения функции за время наблюдения. При сравнении изменений, наблюдавшихся в двух группах лечения, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис.3).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на уровень воспалительных цитокинов и другие показатели метаболизма. Через 12 мес приема плацебо уровни TNF- α , IL-6 и IL-1 у больных стали значительно выше, чем были исходно. Напротив, концентрации этих воспалительных цитокинов значительно снизились к окончанию лечения *n-3* ПНЖК. При сравнении динамических изменений этих показателей в группах лечения различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) (табл. 4).

Достоверных изменений концентрации глюкозы и общего холестерина через 12 мес по сравнению с ис-

Таблица 3. Показатели кардиопульмонального нагрузочного теста в группах лечения плацебо и *n-3* ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			<i>n-3</i> ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	<i>p</i>	Исходное исследование	Через 12 мес	<i>p</i>	<i>p*</i>
Время, мин	10,6±2,1	10±2,0	<0,001	10,4±1,9	11,2±2,1	<0,001	0,0013
Нагрузка, Вт	114±31	108±30	<0,001	113±30	121±32	0,002	<0,001
ЧСС в покое, ударов/мин	62±4	64±4	<0,001	62±4	60±3	<0,001	<0,001
ЧСС максимальное, ударов/мин	121±18	117±22	0,04	122±17	125±22	0,046	0,005
% от максимальной должной ЧСС	78±9	75±13	0,04	77±7	79±10	0,047	0,006
Пиковое VO_2 мл/кг/мин	18,3±4,4	17,4±4,2	<0,001	19,5±3,8	20,7±4,3	<0,001	<0,001
% от максимального должного VO_2	70±13	68±13	0,001	0,70±0,09	0,73±0,09	<0,001	0,0068
САД в покое, мм рт.ст.	120±12	119±11	0,13	119±9	121±6	0,049	0,015
ДАД в покое, мм рт.ст.	76±5	76±5	0,07	76±5	75±4	0,15	0,986
Пиковое САД, мм рт.ст.	149±14	148±14	0,02	149±15	151±11	0,20	0,026
Пиковое ДАД, мм рт.ст.	85±8	85±12	0,67	84±7	83±6	0,015	0,163

Данные представлены как $M \pm SD$.

* значение *p* относится к сравнению изменений показателей кардиопульмонального теста с нагрузкой, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

ДАД = диастолическое артериальное давление; САД = систолическое артериальное давление; VO_2 = поглощение кислорода; другие сокращения см. табл. 1.

Таблица 4. Уровень цитокинов сыворотки крови и показатели метаболизма в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			n-3 ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	p	Исходное исследование	Через 12 мес	p	p*
TNF-α, пг/мл	21,7±8,3	26,1±10,9	<0,001	24,3±13,9	13,5±4,9	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	10,1±4,5	11,2±5,4	<0,001	11,0±6,0	3,53±0,9	<0,001	<0,001
IL-1, пг/мл	459±117	574±215	<0,001	507±208	366±145	<0,001	<0,001
Глюкоза, мг/дл	109±22	110±20	0,20	104±18	104±13	0,54	0,19
Общий холестерин, мг/дл	187±28	188±24	0,09	187±26	187±24	0,76	0,71
Триглицериды, мг/дл	154±76	155±69	0,87	149±62	143±45	0,05	0,08

Данные представлены как M±SD. * значение p относится к сравнению изменений показателей, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения. ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты; IL = интерлейкин; TNF = фактор некроза опухоли

ходным уровнем не наблюдалось как в группе активного лечения, так и в группе плацебо. Через 12 мес наблюдения у больных, лечившихся n-3 ПНЖК, отмечено снижение уровня триглицеридов по сравнению с исходными показателями (статистически пограничной значимости). При сравнении динамических изменений показателей в двух группах лечения значимых различий не выявлено (табл. 4).

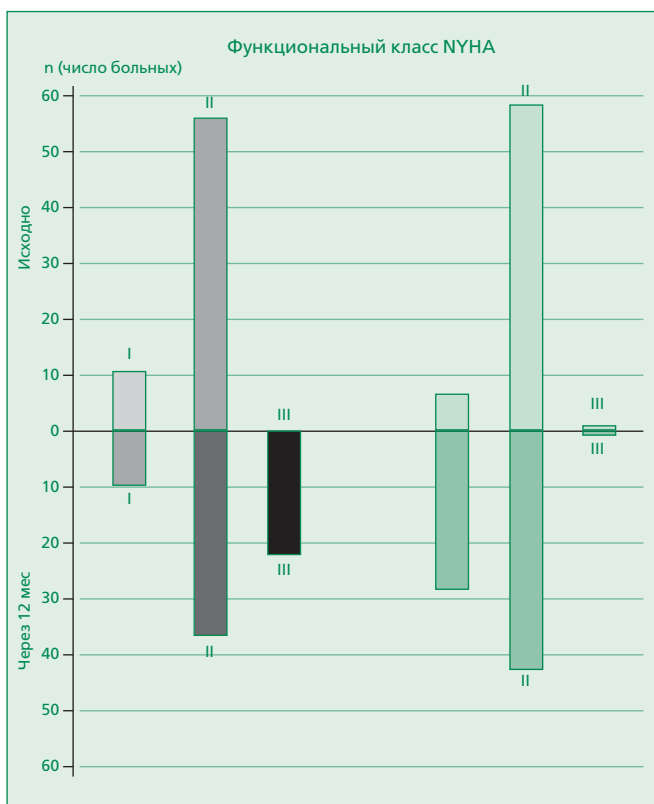


Рис. 3. Распределение больных в группах исследования в соответствии с функциональным классом сердечной недостаточности NYHA

Распределение больных в соответствии с функциональным классом NYHA при первоначальной оценке и через 12 мес наблюдения в группе плацебо (серые столбцы слева) и в группе активного лечения (зелёные столбцы справа). Данные представлены как абсолютное число больных

Предикторы изменений фракции выброса у больных при лечении n-3 ПНЖК. Для выявления вероятных предикторов ответа на активное лечение нами был проведен однофакторный и многофакторный анализ связи между изменениями ФВ и 1) временем после установления диагноза неишемической ДКМК; 2) исходной ФВ; 3) исходным уровнем TNF-α, IL-6 и IL-1. При однофакторном анализе наблюдались прямая корреляция изменений ФВ с уровнями цитокинов и обратная корреляция со временем после установления диагноза и с исходной ФВ. При оценке в многофакторной модели только время после установления диагноза неишемической ДКМК и уровень TNF-α сохранили свое значение как независимые предикторы (табл. 5).

События, зарегистрированные при наблюдении больных. Больные хорошо переносили лечение n-3 ПНЖК. В обеих группах лечения не было зарегистрировано никаких тяжелых неблагоприятных побочных явлений и ни один больной не был исключен из исследования в период наблюдения. Не было значимого различия частоты госпитализаций в связи с любыми причинами между группами лечения n-3 ПНЖК и плацебо. Однако в группе активного лечения значительно меньшему числу больных потребовалась гос-

Таблица 5. Предикторы изменения фракции выброса у больных, лечившихся n-3 ПНЖК

Предикторы	Однофакторный анализ, p	Многофакторный анализ, p
Время после установления диагноза ДКМП	<0,001	<0,001
Исходная ФВ	<0,001	NS
Исходный уровень TNF-α	0,043	<0,001
Исходный уровень IL-1	0,046	NS
Исходный уровень IL-6	0,046	NS

ФВ = фракция выброса; NS = недостоверно (non significant); другие сокращения см. табл. 4.

Таблица 6. Число госпитализаций за 12 мес наблюдения в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК

Госпитализации	Плацебо	n-3 ПНЖК	p
Госпитализации по всем причинам	28 (42,4)	18 (26,9)	0,0599
Госпитализации, не связанные с сердечно-сосудистыми причинами	2 (7,1)	8 (44,4)	0,052
Госпитализации, вызванные сердечно-сосудистыми причинами	26 (39,4)	10 (14,9)	0,0029
Госпитализации, вызванные СН	20 (30,3)	4 (5,9)	0,0002

Данные представлены как n (%)
ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты; СН = сердечная недостаточность

Таблица 7. Средние дозы ИАПФ/БРА и бета-блокаторов исходно и через 12 мес наблюдения

Лекарственный препарат	Плацебо		n-3 ПНЖК	
	Доза препарата (мг)		Доза препарата (мг)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
ИАПФ/БРА				
Эналаприл	32,9±8,8	32,5±8,7	33,6±9,5	33,6±9,5
Рамиприл	9,1±2,0	9,1±2,0	8,9±2,1	8,9±2,1
Лозартан	87,5±25	87,5±25	80,0±27,4	80,0±27,4
Кандесартан	32±0	32±0	28,8±6,8	28,8±6,8
Бета-блокаторы				
Карведилол	41,9±11,7	41,6±11,5	42,0±10,6	42,0±10,6
Бисопролол	8,0±2,6	8,0±2,6	9,3±1,9	8,6±2,5

Данные представлены как M±SD.
БРА = блокатор рецепторов ангиотензина; ИАПФ = ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты

питализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами и/или ухудшением течения СН (табл. 6). Среди больных, получавших плацебо, было зарегистрировано 9 электрических разрядов имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, тогда как на фоне активного лечения было зарегистрировано только 2 таких эпизода. Различия между числом электрических разрядов, потребовавшихся у больных, в двух группах лечения были статистически значимыми ($p=0,026$). В группе лечения плацебо у 16 (24%) больных потребовалось увеличение дозы фуросемида, 50 (76%) больных продолжали принимать фуросемид в исходной дозировке. Среди больных, получавших n-3 ПНЖК, у 41 (61%) больных была сохранена исходная доза фуросемида, а у 26 (39%) больных доза фуросемида была уменьшена. Увеличения дозы фуросемида по сравнению с исходной за 12 мес не отмечено ни у одного больного в группе лечения n-3 ПНЖК. При сравнении между группами лечения эти различия были статистически значимыми ($p<0,001$).

Обсуждение

Главным результатом этого исследования было выявление того, что терапия n-3 ПНЖК в течение 1 года улучшает параметры систолической и диастолической функции ЛЖ, а также функциональный резерв у больных ишемической ДКМК с умеренно сниженным функциональным резервом и стабильным состоянием на фоне лекарственной терапии с максимальными

переносимыми дозами в соответствии с рекомендациями, основанными на доказательной медицине. Полученные данные указывают, что увеличение ФВ сопровождается небольшим, но значимым уменьшением диастолических и систолических размеров и степени митральной регургитации. Выявлена корреляция увеличения ФВ со временем после установления диагноза ДКМП и исходным уровнем TNF- α . Улучшение диастолической функции коррелировало со значимым снижением систолического давления в легочной артерии и уменьшением размера левого предсердия. В отношении функциональной способности лечение оказывало благоприятный эффект как на пиковое VO_2 , так и на функциональный класс NYHA. Эти полезные эффекты в группе больных, лечившихся n-3 ПНЖК, согласуются со снижением средней дозы фуросемида, необходимой для того, чтобы предотвратить появление отеков, и могут быть объяснением меньшей частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами и СН, зарегистрированных в течение 12 мес наблюдения у этих больных по сравнению с таковой в группе лечения плацебо.

Полученные нами доказательства улучшения ФВ, ассоциированного с благоприятным ремоделированием ЛЖ, согласуются с результатами экспериментальных исследований, предпринятых для изучения потенциальных механизмов, лежащих в основе влияния n-3 ПНЖК на функциональную недостаточность миокарда. В частности, в модели идиопатической дилатационной

кардиомиопатии у сирийских хомячков длительное лечение омега-3 жирными кислотами индуцировало значительное повышение изометрических и изотонических сократительных свойств изолированной сопочковой мышцы, увеличение числа соединительных мостиков актомиозина, увеличение силы и улучшение кинетики [14]. У здоровых крыс длительное добавление в пищу n-3 ПНЖК после наложения бандажа аорты ослабляло увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, снижение скорости циркулярного укорочения волокон миокарда и уменьшение ФВ ЛЖ, также предотвращая вторичный сдвиг в тяжелой цепи миозина от альфа- к бета-изоформам [6]. Более того, у хомячков с кардиомиопатией назначение n-3 ПНЖК приводило к значительному улучшению пиковой скорости нарастания и снижения напряжения, что указывает, соответственно, на более высокую скорость сокращения и расслабления мышцы [15]. Эти эффекты, вероятно, связаны с предотвращением перегрузки Ca^{2+} и снижением содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [16]. Эти данные, вместе взятые, могут указывать на потенциальные механизмы, лежащие в основе наблюдавшегося нами в группе активного лечения улучшения параметров диастолической функции. Более того, увеличение толерантности к физической нагрузке, зарегистрированное у больных, лечившихся n-3 ПНЖК, соответствует улучшению эффективности работы сердца. Это также подтверждается доказательствами того, что в изолированном сердце крыс n-3 ПНЖК снижают потребление O_2 миокардом при сохранении прежнего сердечного выброса и внешней работы сердца, что указывает на повышение эффективности использования O_2 при условии постоянных ЧСС, преднагрузки и посленагрузки [17]. В нашем исследовании исходный уровень TNF- α был одним из двух независимых предикторов повышения ФВ, связанного с применением n-3 ПНЖК. Активное лечение значительно снижало концентрации TNF- α , IL-1 и IL-6 в крови, подтверждая экспериментальные свидетельства того, что добавление в пищу ЭПК+ДГК уменьшает воспаление [18]. Этот эффект, вероятно, имеет связь с повышением концентрации адипонектина в крови [19] и с модуляцией факторов-транскрипции, таких как ядерная фактор-транскрипция каппа В [18].

Вышеописанные механизмы могут в целом объяснять благоприятные изменения гемодинамических и функциональных параметров, наблюдавшихся нами при лечении n-3 ПНЖК, и соответствуют эпидемиологическим данным. В частности, влияние пищевого потребления рыбы в течение года на структуру, функцию сердца и гемодинамику было изучено в большой когорте взрослых, включенных в Cardiovascular Health Study [20]. В этом исследовании потребление тунца или другой обжаренной или запеченной рыбы было ассо-

циировано с более низкими показателями ЧСС и системного сосудистого сопротивления и более высокими показателями ударного объема и отношения Е/А. Дополнительный эффект n-3 ПНЖК при СН может быть связан с улучшением функции эндотелия, включая значительное увеличение зависимой от функции эндотелия вазодилатации [21] и снижение вазоконстрикторного ответа на ангиотензин II [3]. Таким образом, применение n-3 ПНЖК может оказывать потенциально благоприятные эффекты на многочисленные патофизиологические нарушения, лежащие в основе ухудшения функции миокарда и прогрессирования ремоделирования сердца, наблюдающегося при СН. Важно отметить, что в популяции больных, включенных в наше исследование, эти эффекты были независимыми или дополнительными к стандартному нейрогормональному или ориентированному на улучшение гемодинамики лечению СН.

Среди больных, рандомизированных в группу лечения n-3 ПНЖК, примерно у 27% наблюдалось улучшение показателей функции миокарда и функционального резерва, а у остальных больных сохранялся исходный функциональный класс. Напротив, в группе лечения плацебо ни у одного больного не наблюдалось функционального улучшения, а примерно у 30% больных произошло ухудшение по сравнению с исходным состоянием. Поэтому представляется, что лечение n-3 ПНЖК оказывает благоприятное влияние на прогрессирование заболевания и снижение функции миокарда в исследованной популяции больных. Важно подчеркнуть, что наблюдалась обратная связь между давностью установления диагноза ДКМП и улучшением ФВ, наблюдавшимся в группе активного лечения. Это позволяет сделать вывод о большей выраженности положительных эффектов при раннем применении n-3 ПНЖК при естественном течении неишемической ДКМП. Кроме того, хотя в план нашего исследования не входило изучение влияния терапии n-3 ПНЖК на прогноз, по нашим наблюдениям, в группе активного лечения частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами или прогрессированием СН была ниже, чем в группе плацебо. Средняя доза фуросемида была также ниже при активном лечении, чем при приеме плацебо. Эти результаты согласуются с результатами исследования GISSI-HF [2]. Несмотря на существенные отличия в дизайне исследования и характеристиках изученной популяции, результаты нашего исследования могут указывать, что функциональное улучшение, наблюдаемое при лечении n-3 ПНЖК, может способствовать улучшению исходов. И, наконец, n-3 ПНЖК хорошо переносятся, что нашло отражение в хорошем соблюдении больными режима лечения, отсутствии тяжелых неблагоприятных эффектов и исключений из исследования.

Ограничения исследования. Наше исследование проводилось в одном центре с небольшим числом больных и ограниченным числом наблюдавшихся клинических событий. Исследование диастолической функции выполнялось в соответствии со стандартными рекомендациями, опубликованными ко времени планирования исследования. Поэтому не были включены показатели тканевой доплер-эхокардиографии, которые в настоящее время считаются неотъемлемой частью эхокардиографического исследования для оценки и определения стадии диастолической дисфункции. В соответствии с планом исследования популяция больных в нашем исследовании была представлена пациентами с легкой или умеренной СН вызванной идиопатической дилатационной кардиомиопатией с только умеренно сниженной ФВ ЛЖ, легким нарушением функционального резерва и в целом хорошим краткосрочным прогнозом. Это нашло свое отражение в отсутствии летальности и ограниченном числе госпитализаций в период наблюдения среди участников исследования. Поэтому результаты нашего исследования нельзя распространять на больных с СН другой этиологии и/или с более тяжелыми стадиями заболевания. Во-вторых, все больные получали лечение препаратами в максимальных переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, включая фуросемид, бета-блокатор, ИАПФ/БРА, антагонист рецепторов альдостерона, или имели имплантиро-

ванные кардиостимуляторы-кардиовертеры. По результатам нашего исследования невозможно сделать вывод о том, будут ли наблюдаться выявленные эффекты *n-3* ПНЖК при лечении больных, не получающих стандартного лечения.

Заключение

Результаты исследования указывают, что у больных хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ из-за неишемической ДКМП без симптомов или с минимально выраженными симптомами в ответ на проводимое лечение препаратами в наибольших переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями добавление *n-3* ПНЖК в дозе 2 г/сут в течение 1 года улучшает эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, а также функциональную способность. Эти полезные эффекты указывают, что *n-3* ПНЖК благоприятно влияют на процессы ремоделирования сердца и снижения функции миокарда у больных с СН и могут объяснять наблюдавшееся в исследовании снижение частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами и госпитализаций в связи с СН. Однако оказывают ли *n-3* ПНЖК аналогичные эффекты у больных с СН, вызванной другими причинами, при более тяжелой стадии СН или при отсутствии терапии в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, нуждается в уточнении.

Литература

- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.
- Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioni R. et al. Effect of *n-3* polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.
- Mori T.A., Watts G.F., Burke V., Hilde E., Puddey I.B., Beilin L.J. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000;102:1264–9.
- Grimsgaard S., Bonaa K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:52–9.
- McVeigh G.E., Brennan G.M., Cohn J.N., Finkelstein S.M., Hayes R.J., Johnston G.D. Fish oil improves arterial compliance in non-insulindependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1425–9.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Tintinu A. et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009;81:319–27.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–96.
- Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1987.
- Beaver W.L., Wasserman K., Whipp B.J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020–7.
- Balady G.J., Arena R., Sietsema K. et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225.
- Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479–86.
- Marangoni F., Colombo C., Galli C. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. *Anal Biochem* 2004;326:267–72.
- Vargiu R., Littarru G.P., Fraschini M. et al. Enhancement of shortening velocity, power, and acto-myosin crossbridge (CB) kinetics following long-term treatment with propionyl-L-carnitine, coenzyme Q10, and omega-3 fatty acids in BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters papillary muscle. *Biofactors* 2010;36:229–39.
- Vargiu R., Littarru G.P., Faa G., Mancinelli R. Positive inotropic effect of coenzyme Q10, omega-3 fatty acids and propionyl-L-carnitine on papillary muscle force-frequency responses of BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters. *Biofactors* 2008;32:135–44.
- Berecki G., Den Ruijter H.M., Verkerk A.O. et al. Dietary fish oil reduces the incidence of triggered arrhythmias in pig ventricular myocytes. *Heart Rhythm* 2007;4:1452–60.
- Pepe S., McLennan P.L. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105:2303–8.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Stanley W.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res* 2009;84:33–41.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Lei B. et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2007;76:303–10.
- Mozaffarian D., Gottdiener J.S., Siscovick D.S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006;97:216–22.
- Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G. 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.