

## Препараты $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений

К.А. Талицкий, Ю.А. Карпов

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

### $\omega$ 3-polyunsaturated fatty acid medications in cardiovascular event prevention

К.А. Talitsky, Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании обратной зависимости между содержанием  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ 3-ПНЖК) в рационе и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Увеличение потребления  $\omega$ 3-ПНЖК за счет модификации диеты или применения содержащих их препаратов снижает смертность у больных ССЗ. Клиническая эффективность препарата  $\omega$ 3-ПНЖК Омакор® была доказана в крупнейшем, проспективном исследовании при изучении влияния  $\omega$ 3-ПНЖК на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – GISSI-Prevenzione. 11323 больных с недавним (<3 месяцев) анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) на фоне современной терапии, рандомизированно получали 1 г/сут. концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК, либо 300 мг/сут. витамина Е ( $\alpha$ -токоферола), либо сочетание  $\omega$ 3-ПНЖК и витамина Е, либо плацебо (контрольная группа). Период наблюдения в среднем составил  $44 \pm 5,4$  месяца. Только у больных, принимавших Омакор®, к концу исследования снизились: общая смертность на 21%, сердечно-сосудистая смертность на 30% и риск внезапной смерти (ВС) на 44% по сравнению с группой плацебо. Положительное влияние терапии  $\omega$ 3-ПНЖК проявилось довольно быстро: снижение общей смертности в группах  $\omega$ 3-ПНЖК становилось статистически значимым уже через 3 месяца наблюдения, а через 4 месяца наблюдения риск ВС достоверно уменьшился на 53%.  $\omega$ 3-ПНЖК оказывают плеiotропное позитивное воздействие на организм, наибольшее клиническое значение имеет их способность снижать частоту ВС у больных после перенесенного ИМ.

**Ключевые слова:**  $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты; инфаркт миокарда; внезапная смерть; сердечно-сосудистые осложнения; первичная и вторичная профилактика.

Multiple population studies have demonstrated an inverse relationship between dietary content of  $\omega$ 3-polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ 3-PUFA) and cardiovascular disease (CVD) risk. Increased consumption of  $\omega$ 3-PUFA, due to diet modification or supplement intake, was associated with decreased mortality in CVD patients. Clinical effectiveness of  $\omega$ 3-PUFA medication, Omacor®, was demonstrated in the largest, prospective trial on  $\omega$ 3-PUFA and prognosis in coronary heart disease (CHD) – GISSI-Prevenzione. In total, 11323 patients diagnosed with myocardial infarction (MI) in less than 3 previous months and receiving modern therapy, were randomized to 1 g/d of concentrated  $\omega$ 3-PUFA, or 300 mg/d of vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol), or  $\omega$ 3-PUFA and vitamin E combination, or placebo (control group). Mean follow-up period lasted for  $44 \pm 5,4$  months. By the end of the study, only in participants receiving Omacor®, total mortality decreased by 21%, cardiovascular mortality – by 30%, and sudden death (SD) risk – by 44%, comparing to placebo group. Benefits of  $\omega$ 3-PUFA treatment manifested relatively early: total mortality decrease was statistically significant after 3 months, and after 4 months SD risk significantly reduced by 53%.  $\omega$ 3-PUFA demonstrated positive pleiotropic action, with post-IM SD rate decrease as the most important clinical effect.

Key words:  $\omega$ 3-polyunsaturated fatty acids; myocardial infarction; sudden death; cardiovascular events; primary and secondary prevention.

© Коллектив авторов, 2006  
Тел.: (495) 414-72-77, 414-68-46  
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru

$\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ 3-ПНЖК) — естественный компонент пищи. Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании обратной зависимости между содержанием  $\omega$ 3-ПНЖК в рационе и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Недавно было показано, что увеличение потребления  $\omega$ 3-ПНЖК за счет модификации диеты или применения пищевых добавок значимо снижает смертность у больных ССЗ. В данном обзоре рассмотрены основные перспективы применения  $\omega$ 3-ПНЖК в кардиологии.

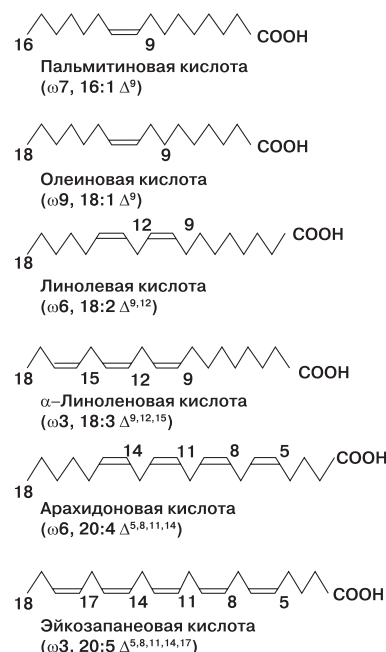
### ПНЖК: структура, функция, патофизиология

Ненасыщенные жирные кислоты (ЖК), в отличие от насыщенных, содержат одну или несколько двойных углерод-углеродных (С-С) связей в своем углеводородном радикале, что определяет конформационные особенности их молекул и более низкую температуру плавления, чем у насыщенных ЖК. Ненасыщенные ЖК входят в состав клеточных мембран и играют важную роль в поддержании их текучести. Это свойство клеточных мембран необходимо для обеспечения трансмембранного транспорта, нормальной работы мембранных рецепторов и ферментов. Ряд ПНЖК, т.е. ненасыщенных ЖК, содержащих две и более двойных С-С связи в своей молекуле, являются предшественниками эйкозаноидов — простагландинов (PG), тромбоксанов (TX), лейкотриенов (LT). Номенклатура ПНЖК основана на определении положения двойных связей в углеводородном радикале. Двоеточие разделяет число атомов углерода и количество двойных связей, цифра при  $\Delta$  показывает удаление двойной связи от карбоксильного остатка (т.е. первого атома углерода), а цифра при  $\omega$  указывает на положение двойной связи относительно «дистального» конца углеводородного радикала (т.е., последнего атома углерода, расположенного с противоположной стороны от карбоксильного остатка). Например, арахидоновая кислота имеет номенклатуру « $\omega$ 3, 20:4,  $\Delta$ -5,8,11,14». Наиболее физиологически значимые ненасыщенные ЖК представлены на рисунке 1.

Часть ненасыщенных ЖК могут синтезироваться в клетке из насыщенных, однако в связи с отсутствием в организме ферментов, способных формировать двойные связи дальше 9-го атома углерода от карбоксильного остатка ( $\Delta$ 9), некоторые ПНЖК являются незаменимыми компонентами пищи. К числу незаменимых относятся линолевая ( $\omega$ 6 18:2  $\Delta$ 9,12),  $\alpha$ -линоленовая ( $\omega$ 3 18:3  $\Delta$ 9,12,15) и арахидоновая кислоты. «Незаменимые» ЖК подвергаются в организме дальнейшим превращениям, например, эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозгексаеновая (ДГК) кислоты могут образовываться из  $\alpha$ -линоленовой кислоты, а арахидоновая — из линолевой. При этом расположение двойных связей дистальнее

$\Delta$ 9 остается неизменным, в связи с чем становится возможным классифицировать ПНЖК на  $\omega$ 3- и  $\omega$ 6-семейства, которые отличаются как по происхождению, так и по своему влиянию на организм.

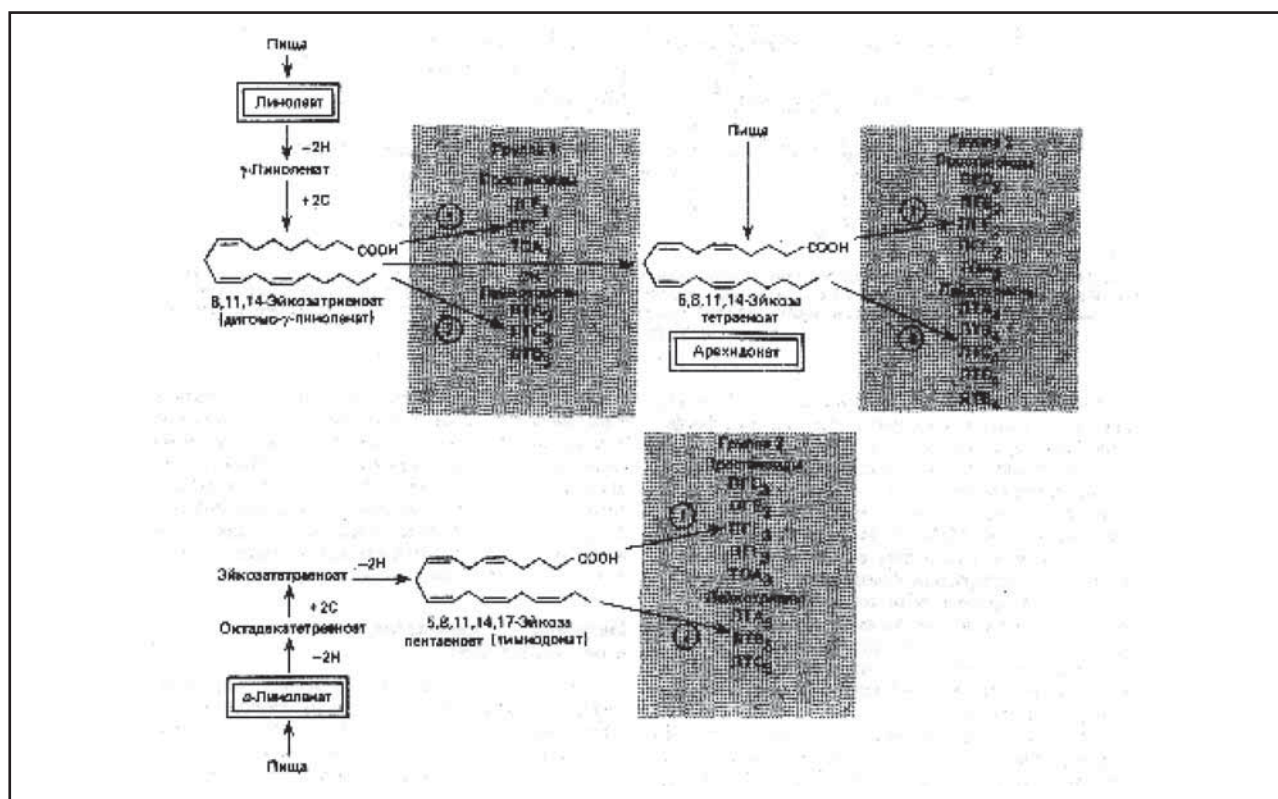
Арахидоновая кислота и ЭПК конкурируют друг с другом за ферменты синтеза эйкозаноидов — циклооксигеназу и липоксигеназу, в тромбоцитах и лейкоцитах. Известно, что  $\text{PGF}_3$  и  $\text{TXA}_3$ , образующиеся из ЭПК ( $\omega$ 3), являются более слабыми вазоконстрикторами, медиаторами воспаления и индукторами агрегации тромбоцитов, чем  $\text{PGF}_2$  и  $\text{TXA}_2$ , синтезирующиеся из арахидоновой кислоты ( $\omega$ 6). В то же время,  $\text{PGI}_3$  (метаболит ЭПК) — столь же мощный вазодилатор и антиагрегант, как и простагландин  $\text{PGI}_2$  (метаболит арахидоновой кислоты). Таким образом, спектр биологических эффектов эйкозаноидов, образующихся из  $\omega$ 3-ПНЖК, характеризуется преобладанием противовоспалительного, антиагрегационного и вазодилатирующего действия, в отличие от эйкозаноидов, синтезирующихся в классическом каскаде арахидоновой кислоты (рисунок 2). ДГК уменьшает сродство рецептора  $\text{TXA}_2/\text{PGH}_2$  тромбоцитов к своим лигандам. Соотношение концентраций  $\omega$ 6- и  $\omega$ 3-ПНЖК (отношение  $\omega$ 6/ $\omega$ 3) в рационе независимо коррелирует с риском ишемической болезни сердца (ИБС) и атеротромботических осложнений.



Примечание: нумерация атомов углерода начинается с карбоксильного конца (COOH); числа при  $\omega$  указывают на удаление двойной связи от концевой метильной группы углеводородного радикала жирной кислоты; ЖК, отмеченные звездочкой (\*), являются незаменимыми.

Рис. 1 Структуры некоторых ненасыщенных ЖК.

$\alpha$ -линоленовая кислота содержится в овощах (преимущественно в листьях) и фруктах, хлебе из непросеянной муки, грецких орехах, некоторых



Примечание: 1 — циклооксигеназный путь, 2 — липоксигеназный путь; ПГ — простагландин, ТО — тромбоксан; цифры около сокращенного названия эйкозаноида указывают на число двойных связей в молекуле.

Рис. 2 Группы эйкозаноидов и пути их биосинтеза.

растительных маслах (соевом, льняном, рапсовом). Главным источником ЭПК и ДГК служит рыба, а  $\omega$ 6-ПНЖК — зерновые культуры и большинство растительных масел. Переход первобытных людей от собирательства к земледелию привел к росту потребления зерновых и, соответственно, увеличению содержания  $\omega$ 6-ПНЖК в рационе. Отношение  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 в рационе у аборигенов, занятых собирательством и охотой, чья диета близка к диете первобытного человека, составляет 1:1-4:1. Соотношение  $\omega$ 6- и  $\omega$ 3-ПНЖК в рационе европейца колеблется от 15:1 до 20:1, что, наряду с высоким потреблением насыщенных жиров, считают причиной высокой атерогенности западной диеты.

### ПНЖК, здоровое питание и первичная профилактика ССЗ

Связь между потреблением  $\omega$ 3-ПНЖК и снижением ССЗ и смертности впервые была отмечена у эскимосов Гренландии. Несмотря на высокое содержание холестерина (ХС) в рационе, смертность от инфаркта миокарда (ИМ) у эскимосов была в 10 раз меньше, чем у датчан; распространенность атеросклероза брюшной аорты, коронарных и сонных артерий была также значительно ниже. Объяснение состоит в том, что диета эскимосов богата

$\omega$ 3-ПНЖК из-за высокого потребления рыбы [2]. Отношение  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 в диете эскимосов составило 0,36 (5:14), а в диете датчан 3,33 (10:3).

Низкая частота ССЗ и смертности наблюдаются также в Японии; традиционная японская диета богата рыбой и углеводами, содержит много  $\omega$ 3-ПНЖК и мало насыщенных жиров. В странах Южной Европы, где широко распространена богатая  $\omega$ 3-ПНЖК «средиземноморская» диета с большим содержанием таких источников  $\omega$ 3-ПНЖК, как рыба, зеленый салат, хлеб из муки грубого помола, грецкие орехи, частота распространения ССЗ заметно меньше, чем в странах Северной Европы.

Известно, что даже небольшое содержание рыбы в рационе (в среднем, 30 г в день), по сравнению с полным ее отсутствием, ассоциируется с более низким (на 50% за 20 лет) уровнем смертности от ИБС [3]. Аналогичные результаты были получены в крупном обсервационном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и исследовании Seven Countries Study [31]. У лиц, употреблявших рыбу 1-2 раза в неделю, уровни заболеваемости и смертности от ИБС были достоверно ниже, чем у тех, кто не ел рыбы вовсе; наиболее сильные обратные корреляции наблюдали при употреблении жирных сортов рыбы. Снижение риска было независимым от традиционных факторов коронарного

риска. По данным проспективных наблюдений, смертность от ИБС снижалась в основном за счет уменьшения числа случаев внезапной смерти (ВС), при этом уменьшение риска остановки сердца коррелировало с содержанием  $\omega$ 3-ПНЖК в мембранах эритроцитов. Потребление 5,5 г  $\omega$ 3-ПНЖК в месяц, что соответствует двум порциям жирной рыбы в неделю, ассоциировалось со снижением риска ВС на 50% [4]. Аналогичный результат был получен в исследовании US Physicians Health Study: уменьшение риска ВС у мужчин без анамнеза ССЗ достигало 52% при употреблении рыбы хотя бы раз в неделю по сравнению с употреблением не чаще 1 раза в месяц, и было прямо пропорционально уровню  $\omega$ 3-ПНЖК в крови [5].

Протективный эффект  $\omega$ 3-ПНЖК проявляется как у мужчин, так и у женщин. В исследовании Chicago Western Electric Study у мужчин, съедавших не менее 35 г рыбы в день, по сравнению с теми, кто не ел рыбы, риск смерти от ИБС был ниже на 38%, а риск смертельного ИМ — на 67% [6]. В исследовании Nurses Health Study у женщин, употреблявших рыбу от 1-3 раз в месяц до 5 раз в неделю и более, риск смерти от ИБС был снижен на 21-34% по сравнению с женщинами, употреблявшими рыбу реже 1 раза в месяц; снижение риска было прямо пропорционально частоте употребления рыбы [7].

Употребление рыбы снижает риск не только ИБС, но и инсульта. В исследовании Zutphen Study у мужчин, съедавших 20 г и более рыбы в сутки, риск инсульта был на 51% ниже по сравнению с теми, чье суточное потребление рыбы не превышало указанной величины [8]. В крупнейшем эпидемиологическом исследовании США NHANES у женщин белой расы, употреблявших рыбу чаще 1 раза в неделю, риск инсульта был снижен в 2 раза.

Рыба является главным источником ЭПК и ДГК, которые, традиционно не считаются незаменимыми, поскольку могут синтезироваться в организме из  $\alpha$ -линоленовой кислоты. В исследовании Health Professionals Study увеличение потребления  $\alpha$ -линоленовой кислоты на 1% ассоциировалось с уменьшением риска ИМ на 59% [9].  $\alpha$ -линоленовая кислота в больших количествах содержится в зеленых овощах, соевом и рапсовом маслах. Тем не менее, недавно было обнаружено, что уровень конверсии  $\alpha$ -линоленовой кислоты в ЭПК и ДГК у взрослых достаточно низок — 8% и 0,1-9% соответственно [10]. Между тем, наиболее физиологически активными считают именно ЭПК и ДГК, которые, в частности, конкурируют с  $\omega$ 6-ПНЖК за ферменты синтеза эйкозаноидов и замещают  $\omega$ 6-ПНЖК в составе фосфолипидов клеточных мембран. Косвенно это подтверждают противоречивые результаты других испытаний с увеличенным потреблением  $\alpha$ -линоленовой кислоты. В Норвежском исследовании по первичной профилактике ИБС 13 тыс. мужчин 50-59 лет в течение 1 года рандомизированно получали 5,5 г/сут.  $\alpha$ -линоленовой кислоты

(10 мл льняного масла) либо 10 мл/сут. подсолнечного масла, бедного  $\omega$ 3-ПНЖК [11]. В исследовании MARGARIN (Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention Study) 282 участника с многочисленными ФР ИБС в течение 2 лет употребляли в пищу маргарин, богатый либо  $\alpha$ -линоленовой, либо линолевой кислотой [12]. Достоверных различий по частоте конечных точек между исследуемыми группами не обнаружено. Впечатляющий результат сравнения «средиземноморской» диеты, где  $\omega$ 3-ПНЖК представлены в основном  $\alpha$ -линоленовой кислотой, со стандартной западноевропейской диетой во вторичной профилактике коронарных событий в исследовании Lyon Heart Study [14], вероятно, связан с целым комплексом диетических факторов, а не только с разным потреблением  $\alpha$ -линоленовой кислоты: 1,5 г/сут. в «средиземноморской» и 0,5 г/сут. в «западной» диете. «Средиземноморская» диета характеризуется более высоким потреблением рыбы и кур (источников ЭПК и ДГК) по сравнению с западной.

Таким образом, ЭПК и ДГК являются важным компонентом диеты; именно их содержание в рационе в первую очередь связывают с положительным влиянием  $\omega$ 3-ПНЖК на частоту сердечно-сосудистых событий.

### **$\omega$ 3-ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий**

Первым клиническим испытанием, посвященным исследованию свойств  $\omega$ 3-ПНЖК во вторичной профилактике ССЗ, было рандомизированное, контролируемое исследование (РКИ) DART (Diet And Reinfarction Trial) с участием 2 тыс. пациентов с ИМ в анамнезе. В группе больных, получивших рекомендации увеличить потребление рыбы до 200-400 г в неделю: 2-3 порции рыбы в неделю, что соответствует дополнительным 500-800 мг  $\omega$ 3-ПНЖК в день, либо принимать рыбий жир в капсулах — 900 мг/сут. смеси ЭПК и ДГК, через 2 года наблюдения смертность от всех причин была ниже на 29%, а сердечно-сосудистая смертность — на 33% по сравнению с больными контрольной группы. При этом обычная для западных стран норма дневного потребления ЭПК и ДГК составляет 100-200 мг. Наименее сильно уменьшалась частота фатальных ИМ, что заставило исследователей предположить, что  $\omega$ 3-ПНЖК могут способствовать защите миокарда от ишемического повреждения [13].

В Лионском исследовании (Lyon Diet Heart Study) 605 пациентов, перенесших ИМ, были рандомизированы в группы «средиземноморской» диеты, богатой  $\omega$ 3-ПНЖК (особенно  $\alpha$ -линоленовой кислотой) или стандартной диеты, рекомендованной для постинфарктных больных. Через 27 месяцев в группе «средиземноморской» диеты общая смертность была ниже на 70%, а сердечно-сосудистая

смертность — на 76%, чем в контрольной группе [14]. Несмотря на важный практический вывод о пользе «средиземноморской» диеты у больных ИБС после ИМ, данная работа не позволяет судить о вкладе собственно повышенного потребления  $\omega$ 3-ПНЖК в наблюдаемый эффект. «Средиземноморская» диета отличается от западной не только количеством поступающих в организм  $\omega$ 3-ПНЖК, но и меньшим содержанием ХС и насыщенных жиров, большим содержанием мононенасыщенных ЖК, а также увеличенным потреблением овощей и фруктов.

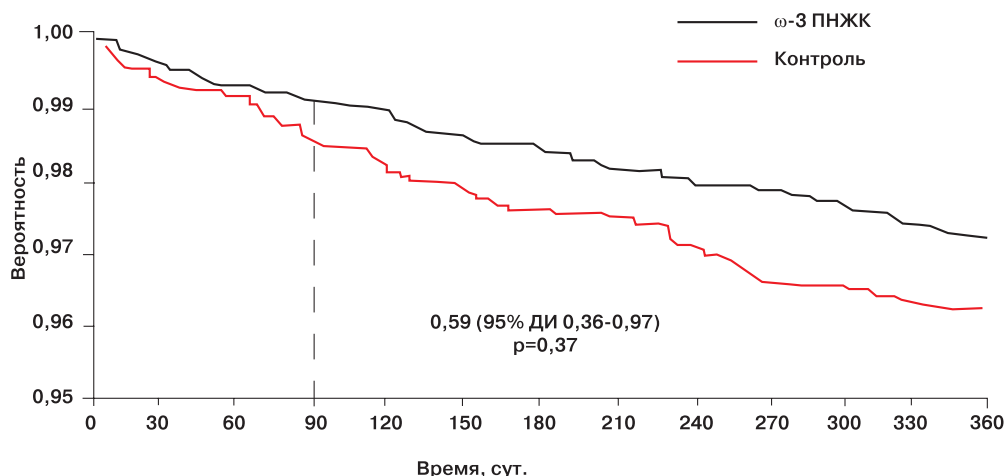
Увеличить содержание  $\omega$ 3-ПНЖК в рационе можно не только за счет модификации диеты, но и с помощью дополнительного назначения препаратов  $\omega$ 3-ПНЖК. Такой путь позволяет гарантированно добиться желаемого уровня потребления  $\omega$ 3-ПНЖК и избавляет пациента от необходимости следовать строгой диете, особенно при желании значительно увеличить поступление  $\omega$ 3-ПНЖК в организм. Наиболее изученным препаратом  $\omega$ 3-ПНЖК является Омакор® (Солвей Фарма, Германия). Он представляет собой высокоочищенный концентрат  $\omega$ 3-ПНЖК; 1 г препарата (1 капсула) содержит 900 мг  $\omega$ 3-ПНЖК, из которых 46% приходится на ЭПК, а 38% — на ДГК. Такое количество ЭПК и ДГК содержится, например, в 5 г стандартного рыбьего жира, 130 г тихоокеанской сельди, 600 г камбалы, 720 г дальневосточного краба, 1 кг тихоокеанской и 2 кг атлантической трески [31].

Клиническая эффективность концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК Омакора® была доказана в крупнейшем проспективном исследовании, призванном изучить влияние  $\omega$ 3-ПНЖК на прогноз у больных ИБС, — GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione)

[15]. 11323 больных с недавним (< 3 месяцев) анамнезом ИМ, рандомизированно получали 1 г/сут. концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК, либо 300 мг/сут. витамина Е ( $\alpha$ -токоферола), либо сочетание  $\omega$ 3-ПНЖК и витамина Е, либо плацебо (контрольная группа). Всем больным было рекомендовано придерживаться «средиземноморской» диеты. Период наблюдения в среднем составил  $44 \pm 5,4$  месяца. При назначении  $\omega$ 3-ПНЖК вероятность достижения конечной точки была на 16% ниже, чем в группе плацебо. Частота нефатальных ИМ и инсультов между группами достоверно не различалась. Витамин Е не повлиял на частоту достижения первичной конечной точки (общая смертность, нефатальные ИМ и инсульты) и не давал дополнительных преимуществ при совместном назначении с  $\omega$ 3-ПНЖК.

Снижение риска ВС под влиянием концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК на 60% было обусловлено влиянием препарата на частоту ВС. Положительное влияние терапии  $\omega$ 3-ПНЖК проявлялось довольно быстро: снижение общей смертности в группах  $\omega$ 3-ПНЖК становилось статистически значимым уже через 3 месяца наблюдения, а через 4 месяца риск ВС достоверно уменьшался на 53% (рисунок 3).

У больных, принимавших  $\omega$ 3-ПНЖК, к концу исследования общая смертность снизилась на 21%, сердечно-сосудистой смертности — на 30% и риск ВС — на 44% по сравнению с больными, использующими плацебо (рисунок 4). Таким образом, лечение 1 тыс. постинфарктных больных в течение 1 года концентратом  $\omega$ 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут. позволит сохранить жизнь 6 больным. Этот эффект сопоставим с действием таких признанных средств вторичной профилактики, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статины. Поэтому в рекомендациях Аме-



Примечание: различия между группами становились достоверными уже через 3 месяца от начала терапии; ДИ — доверительный интервал

Рис. 3 Снижение смертности у больных, получавших высокоочищенные  $\omega$ 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут. в исследовании GISSI-Prevenzione.

риканской ассоциации сердца (АНА) по лечению ИМ с подъемами ST повышенное потребление  $\omega$ 3-ПНЖК рекомендовано все больным после ИМ.

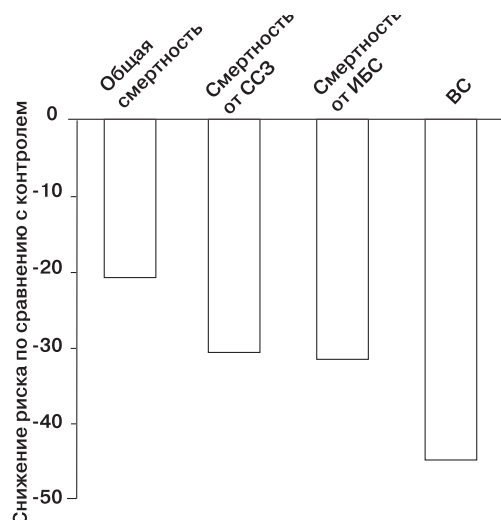


Рис. 4 Уменьшение различных видов смертности у больных, получавших концентрат  $\omega$ 3-ПНЖК (1 г/сут.), по сравнению с больными, получавшими плацебо, в исследовании GISSI-Prevenzione.

Переносимость Омакора® была отличной, побочными эффектами служили тошнота (1,4%) и диспепсические расстройства (4,9%), что явилось причиной прекращения приема препарата в 3,8% случаев. Эти цифры соответствуют частоте возникновения сухого кашля на фоне приема ИАПФ.

$\omega$ 3-ПНЖК могут быть полезны как средства вторичной профилактики после вмешательств на коронарных артериях (КА). В РКИ Shunt Occlusion Trial [16] у 610 пациентов, которым выполнялись операции коронарного шунтирования (КШ), назначение концентрата рыбьего жира в дозе 4 г/сут. достоверно снизило частоту окклюзий венозных шунтов с 33% до 27%. Вероятность окклюзий была обратно пропорциональна уровню  $\omega$ 3-ПНЖК в крови больных. По-видимому, этот эффект обусловлен антиатеросклеротическими и антитромботическими свойствами  $\omega$ 3-ПНЖК, реализующимися в пределах сосудистой стенки, и не связан с гиполипидемическим действием  $\omega$ 3-ПНЖК, поскольку проходимость шунтов не коррелировала со снижением уровня триглицеридов (ТГ) крови, а уровень общего ХС (ОХС) в ходе лечения не менялся. В мета-анализе [17] дополнительный прием препаратов  $\omega$ 3-ПНЖК ассоциировался с меньшей частотой рестенозов после коронарной ангиопластики на 13%, хотя более поздние исследования не подтвердили этого предположения.

### Антиаритмические эффекты $\omega$ 3-ПНЖК

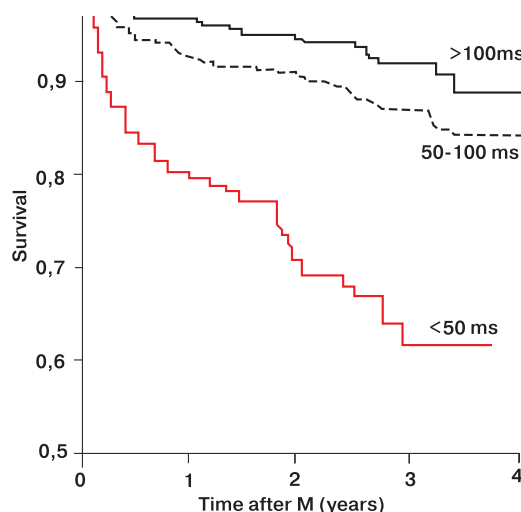
Влияние  $\omega$ 3-ПНЖК на общую и сердечно-сосудистую смертность в первую очередь связано с их

способностью снижать частоту ВС. Большинство исследователей объясняет это прямым стабилизирующим действием  $\omega$ 3-ПНЖК на миокард. В работах, выполненных на крысах и собаках, добавление в рацион  $\omega$ 3-ПНЖК повышало порог фибрилляции желудочков (ФЖ) и снижало риск желудочковых нарушений ритма (ЖНР) при экспериментальной ишемии миокарда. Собакам индуцировали ИМ путем перевязки передней нисходящей КА, а затем моделировали хроническую ишемию миокарда с помощью перемежающейся экстравазальной компрессии огибающей КА. Внутривенное введение ЭПК, ДГК или  $\alpha$ -линоленовой кислоты этим собакам предотвращало у них возникновение ФЖ во время тредмилл-теста [18]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах продемонстрирована способность ЭПК и ДГК угнетать быстрый входящий натриевый ток (эффект был схожим с действием лидокаина), а также предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием за счет модулирования активности медленных кальциевых каналов L-типа и активации Са-АТФазы саркоплазматического ретикула.  $\omega$ 3-ПНЖК также снижают чувствительность миокарда к  $\beta$ -адренергической стимуляции и модулируют активность  $I_f$ -каналов, с чем могут быть связаны такие их эффекты, как снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и увеличение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [19,20].

В клиническом исследовании на фоне приема  $\omega$ 3-ПНЖК в дозе 4,3 г/сут. у постинфарктных больных возрастала ВСР [21]. Известно, что низкая ВСР, на что указывает, в частности, снижение интегрального показателя стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов (R-R SDNN) < 50 мс, у больных, перенесших ИМ, является независимым предиктором плохого прогноза, в т.ч. ВС (рисунок 5) [22]. Учитывая продемонстрированное в исследовании GISSI-Prevenzione снижение риска ВС, увеличение показателей ВСР может свидетельствовать о повышении антиаритмической устойчивости миокарда.

Прием концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК (Омакор®) в дозе 2 г/сут., начатый, по меньшей мере, за 5 дней до операции КШ, достоверно снижал частоту возникновения мерцательной аритмии (МА) в послеоперационном периоде. МА была зарегистрирована у 33,3% больных в группе плацебо и у 15,2% в группе Омакора®; влияние на смертность или частоту других послеоперационных осложнений отсутствовало [23]. У больных с желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) (не < 2000 ЖЭС в сутки по данным холтеровского мониторирования) назначение  $\omega$ 3-ПНЖК продемонстрировало антиаритмический эффект [24]. На фоне приема концентрата  $\omega$ 3-ПНЖК (0,9 г ЭПК + 1,5 г ДГК) у 44% больных количество ЖЭС уменьшилось на  $\geq 70\%$ ; в контрольной группе, получавшей подсолнечное масло, — только у 15% больных. С другой стороны, назначение 1,8 г/сут.

$\omega$ 3-ПНЖК 200 больным с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) и эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и/или ФЖ в анамнезе увеличивало частоту срабатывания устройства [25]. Тем не менее, больные с ИКД представляют собой крайне специфическую группу, поэтому при решении вопроса о назначении  $\omega$ 3-ПНЖК больным без ИКД следует ориентироваться на результаты крупных наблюдений, таких как DART и GISSI-Prevenzione, однозначно продемонстрировавших снижение риска внезапной аритмической смерти, в т.ч. у больных высокого риска. Видимо,  $\omega$ 3-ПНЖК не следует рассматривать в качестве нового антиаритмического препарата, но, подобно статинам как средство первичной и вторичной профилактики с доказанной эффективностью.



Примечание: низкая величина показателя SDNN является независимым предиктором плохого прогноза [22].

Рис. 5 Связь ВСР и общей смертности у больных, перенесших ИМ.

### $\omega$ 3-ПНЖК и атеросклероз

Хорошо известно влияние  $\omega$ 3-ПНЖК на липидный спектр (ЛС) крови. На фоне приема  $\omega$ 3-ПНЖК (по сравнению с плацебо) наблюдается снижение уровня ТГ в среднем на 25-30%, что сопровождается повышением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 5-10%, преимущественно за счет слабоатерогенных легких фракций, и повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) на 1-3%. Гипотриглицеридемическое действие  $\omega$ 3-ПНЖК является дозозависимым, эффективные дозы составляют 3-5 г/сут., что может быть достигнуто только при использовании концентратов  $\omega$ 3-ПНЖК или препаратов рыбьего жира. Особенно эффективно уменьшается постпрандиальная гипертриглицеридемия (ГТГ), для этого достаточно доз 2 г/сут. Выраженность гиполипидемического действия ЭПК и ДГК, по-видимому, одинакова.

Эффективность Омакора® в терапии гипертриглицеридемии (ГТГ) была показана в ряде плацебо-контролируемых исследований. У больных с тяжелой ГТГ (ТГ ~ 10 ммоль/л) через 4 месяца терапии Омакором® в дозе 4 г/сут. уровень ТГ снизился на 45-50%, ХС ЛВП вырос на 18%, а исходно сниженное содержание ЛНП увеличилось на 32%, однако осталось в пределах нормы (2,8 ммоль/л). Концентрация ОХС снизилась за счет уменьшения содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Эффективность дозы Омакора® 2 г/сут. в отношении ГТГ была в половину меньше, чем дозы 4 мг/сут., уровень ХС ЛНП достоверно не повышался, а влияние на ХС ЛВП было одинаковым [27]. Лечение хорошо переносилось на протяжении всего исследования (6-10 месяцев), из побочных эффектов иногда наблюдали отрыжку.

Таким образом, препараты  $\omega$ 3-ПНЖК являются эффективным средством лечения ГТГ. В связи с хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов  $\omega$ 3-ПНЖК перспективны для совместного применения с другими гиполипидемическими средствами, например статинами. Необходимость подобной комбинации может возникнуть при тяжелых комбинированных гиперлипидемиях (ГЛП), когда применение статинов даже в высоких дозах не позволяет достичь целевого уровня ТГ. Высокоэффективная в таких случаях комбинация статинов с фибратами или никотиновой кислотой сопряжена с повышенным риском миопатии и поражения печени. В таких случаях сочетание статинов с  $\omega$ 3-ПНЖК зачастую может стать средством выбора. Пациентам с ГЛП IIb, получающим симvastатин в дозе 10-40 мг/сут. и имеющим уровень ТГ крови > 2,3 ммоль/л, назначали Омакор® в дозе 4 г/сут. либо плацебо. Применение Омакора® в течение 24 недель, в отличие от плацебо, позволило снизить содержание ТГ на 28,5%, а ХС ЛОНП — на 47,1%. Достигнутый эффект был стабильным в течение еще 24 недель открытого наблюдения. Переносимость терапии была отличной. У больных сахарным диабетом (СД) прием Омакора® не ухудшал контроль гликемии и не влиял на уровень гликированного гемоглобина [28].

В настоящее время в Японии продолжается крупномасштабное (> 18 тыс. участников, из них > 12 тыс. — женщины) испытание комбинированной терапии статинами и ЭПК у больных с сочетанной ГЛП в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [29].

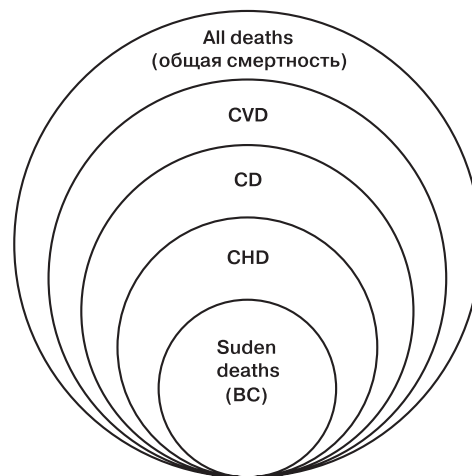
Несмотря на то, что для получения гиполипидемического эффекта необходимо применение сравнительно высоких доз  $\omega$ 3-ПНЖК, их кардиопротективный эффект реализуется уже при приеме в дозе 1 г/сут, как было показано в исследовании GISSI-Prevenzione. В такой дозе  $\omega$ 3-ПНЖК не оказывают значимого гиполипидемического действия [15].

Снижение содержания ТГ на фоне терапии  $\omega$ 3-ПНЖК связывают как с увеличением скорости

превращения ЛОНП в липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, так и с прямым торможением синтеза ТГ, возможно за счет усиления  $\beta$ -окисления ЖК. У экспериментальных животных обнаружили меньшую выраженность коронарного атеросклероза по сравнению с контролем на фоне добавления к рациону  $\omega$ 3-ПНЖК, хотя результаты клинических работ противоречивы. В одном исследовании с ангиографическим контролем применение  $\omega$ 3-ПНЖК в дозе 1,5-3 г/сут. по сравнению с плацебо ассоциировалось с достоверным уменьшением прогрессирования коронарного атеросклероза [30]; в других работах какого-либо влияния  $\omega$ 3-ПНЖК на прогрессирование атеросклероза КА и сонных артерий продемонстрировать не удалось. В многочисленных клинико-экспериментальных работах было показано, что  $\omega$ 3-ПНЖК улучшают реологические свойства крови, устраняют эндотелиальную дисфункцию, подавляют продукцию воспалительных цитокинов, удлиняют время кровотечения, повышают чувствительность тканей к инсулину [31]. Небольшой антигипертензивный эффект  $\omega$ 3-ПНЖК — снижение артериального давления (АД) на 5,5/3,5 мм рт.ст. на фоне приема  $\omega$ 3-ПНЖК в дозе > 3 г/сут., по-видимому, связан с улучшением функции эндотелия и зависит от исходного уровня АД. Влияние  $\omega$ 3-ПНЖК на свертываемость крови проявляется при их назначении в высоких дозах (4-5 г/сут.) и, прежде всего, связано с угнетением агрегации тромбоцитов, что приводит к небольшому, клинически незначимому увеличению времени кровотечения. Сообщается также о снижении уровней фактора Виллебранда и тромбомодулина, повышении фибринолитической активности крови на фоне терапии высокими дозами  $\omega$ 3-ПНЖК.

## Заключение

$\omega$ 3-ПНЖК оказывают плеiotропное позитивное воздействие на организм. Однако наибольшее клиническое значение имеет их способность снижать частоту ВС как в общей популяции, так и у кардиологических больных высокого риска. ВС составляет значительную часть неблагоприятных исходов ССЗ (рисунок 6).  $\omega$ 3-ПНЖК могут рассматриваться как эффективное, безопасное и доступное средство первичной профилактики ВС. Будучи естественными и, подобно витаминам, незаменимыми компонентами пищи,  $\omega$ 3-ПНЖК практически лишены побочных эффектов даже при приеме в высоких дозах. Увеличение потребления  $\omega$ 3-ПНЖК — эффективный способ дополнительно снизить общий сердечно-сосудистый риск. Американская ассоциация сердца и Европейское кардиологическое общество в своих согласительных документах по профилактике ССЗ рекомендуют увеличение потребления рыбы для широкого круга населения.



Примечание: CVD — сердечно-сосудистая смертность; CD — смертность от заболеваний сердца; CHD — смертность от ИБС; BC составляет значительную часть общей и сердечно-сосудистой смертности, вопросы ее первичной профилактики в широкой популяции разработаны относительно слабо.

Рис. 6 Структура смертности населения развитых стран на примере популяции участников исследования GISSI-Prevenzione [15].

Концентраты  $\omega$ 3-ПНЖК сочетают доказанную эффективность с удобством применения, поскольку для достижения необходимого уровня потребления  $\omega$ 3-ПНЖК, особенно для вторичной профилактики, нередко требуется значительное изменение привычной диеты.

Гиполипидемическое действие  $\omega$ 3-ПНЖК также представляет большой интерес. В клинической практике в тех случаях, когда ГТГ не корректируется назначением статинов и изменением диеты, врач зачастую не добавляет второй гиполипидемический препарат (фибраты, никотиновая кислота) из-за опасности серьезных побочных эффектов, неудобства применения (секвестранты желчных кислот) или высокой стоимости (Эзетимиб®). Между тем, при содержании ТГ > 1,5 ммоль/л его повышение на 1 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 4% у мужчин и 38% у женщин [28]. Препараты  $\omega$ 3-ПНЖК предоставляют возможность эффективного снижения уровня ТГ практически без побочных эффектов. В продолжающемся исследовании AFFORD (The Atorvastatin in Factorial combination with Omega 3 fatty acids in cardiovascular Risk Reduction in patients with type 2 Diabetes) влияние терапии Омакором® 2 г/сут. и комбинации Омакора® с аторвастатином на ЛС у 1 тыс. больных СД в течение 1 года; пациенты групп сравнения получают плацебо либо аторвастатин [1].

Интерес к полученным данным о положительном влиянии  $\omega$ 3-ПНЖК на течение ИБС в постинфарктном периоде оказался настолько большим, что за последнее время было инициировано

несколько крупномасштабных клинических исследований с применением Омакора® у больных СД, пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [1]. В исследовании GISSI-HF (GISSI-Insufficienza cardiaca) изучается влияние применения Омакора® vs розувастатина и плацебо на клиническое течение и отдаленные исходы у 8 тыс. больных с ХСН. В исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) предполагают взять под длительное наблюдение 10 тыс. лиц > 40 лет, страдающих СД без клинических проявлений, и оценить влияние Омакора® и Аспирина на риск ССО. В исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention Trial) на протяжении 5 лет оценивается влияние Омакора® и инсулина гларгина на риск развития ССО у 10 тыс.

больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД. Исследование OCEAN (Omacor in Carotid EndArterectomy intervention) призвано оценить эффективность Омакора® 2 г/сут. в течение, как минимум, 7 дней по сравнению с плацебо у больных, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии. В исследовании Risk and Prevention 15 тыс. лиц с высоким риском ССЗ рандомизированы в группы Омакора® и плацебо; продолжительность наблюдения — 5 лет.

Практическое приложение имеющихся результатов экспериментальных и клинических исследований  $\omega$ 3-ПНЖК даст клиницистам эффективный инструмент для воздействия на сердечно-сосудистый риск, позволив уменьшить число преждевременных смертей у самых разных категорий кардиологических больных, а также в популяции в целом.

## Литература

1. Карпов Ю.А. Профилактика осложнений после перенесенного инфаркта миокарда: роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Сердце 2005; 5: 264-6.
2. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2657-61.
3. Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. NEJM 1985; 312: 1205-9.
4. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long chain n3- polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. JAMA 1995; 274(17): 1363-7.
5. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002; 346(15): 1113-8.
6. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336(15): 1046-53.
7. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002; 287(14): 1815-21.
8. Keli SO, Feskens EJ, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. Stroke 1994; 25: 328-32.
9. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort study in the United States. BMJ 1996; 313(7049): 84-90.
10. Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. Proc Nutr Soc 2006; 65(1): 42-50.
11. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on the incidence of coronary artery disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1968; 105(Suppl): 1-20.
12. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study. Am J Clin Nutr 2002; 75(2): 221-7.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989; 2(8666): 757-61.
14. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99(6): 779-85.
15. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002; 105(16): 1897-903.
16. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass grafts patency. Am J Cardiol 1996; 77(1): 31-6.
17. Gapinski JP, VanRuiswyk JN, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty: a meta-analysis. Arch Intern Med 1993; 153(13): 1595-601.
18. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. Lipids 1997; 32(11): 1161-8.
19. Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. J Membr Biol 2005; 206(2): 129-39.
20. Xiao YF, Sigg DS, Leaf A. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. J Membr Biol 2005; 206(2): 141-54.
21. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. BMJ 1996; 312(7032): 677-8.
22. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59(4): 256-62.
23. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. JACC 2005; 45: 1723-8.
24. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1995; 76(12): 974-7.
25. Raitt M, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized, controlled trial. JAMA 2005; 293(23): 2884-91.
26. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65(5 Suppl): 1645S-54.
27. Harris WS. Nonpharmacological management of hypertriglyceridemia: focus on fish oils. Clin Cardiol 1999; 22(Suppl II): II40-3.

28. Bhatnagar D, Mackness MI, Durrington P, et al. Treatment of mixed hyperlipidemia using a combination of omega-3 fatty acids and HMG CoA reductase inhibitor. Eur Heart J 2001; 3(Suppl D): D53-9.
29. Yokoyama M, Origasa H; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Am Heart J 2003; 146(4): 613-20.
30. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130(7): 554-62.
31. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002; 106(21): 2747-57.

Получили 08/08-2006