

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском

Подзолков В. И., Писарев М. В.

Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В обзоре представлена информация по современной комплексной оценке сердечно-сосудистого риска согласно Российским и европейским рекомендациям, при этом особый упор сделан на остаточный сердечно-сосудистый риск и его главный маркер — атерогенную дислипидемию. Подробно рассмотрен вклад факторов остаточного риска, в частности гипертриглицеридемии, в патогенез сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа и других комплексных метаболических заболеваниях. Приведены актуальные рекомендации по современной терапии гипертриглицеридемии. Обсуждено важное место, которое занимают препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении кардиоваскулярными рисками, в контексте результатов недавно завершившихся крупных клинических исследований.

Ключевые слова: остаточный сердечно-сосудистый риск, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, профилактика, триглицериды, гиполипидемическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/05-2020

Рецензия получена 25/05-2020

Принята к публикации 26/05-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Писарев М. В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2589. doi:10.15829/1728-8800-2020-2589

Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management

Podzolkov V. I., Pisarev M. V.

N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The review provides data on a modern cardiovascular risk management according to Russian and European guidelines. Particular emphasis is placed on residual cardiovascular risk and related marker — atherogenic dyslipidemia. The contribution of residual risk factors, in particular hypertriglyceridemia, to the pathogenesis of cardiovascular events in type 2 diabetes and other metabolic disorders is considered in depth. Current guidelines on the modern therapy of hypertriglyceridemia are given. The important role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management is discussed in the context of recent large clinical trials.

Key words: residual cardiovascular risk, omega-3 polyunsaturated fatty acids, prevention, triglycerides, lipid-lowering therapy.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Pisarev M. V.* ORCID: 0000-0002-9647-1012.

*Corresponding author: pisarev@gmail.com

Received: 22/05-2020

Revision Received: 25/05-2020

Accepted: 26/05-2020

For citation: Podzolkov V. I., Pisarev M. V. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2589. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2589.

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДЛП — атерогенная дислипидемия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДГК — докозагексаеновая кислота, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, мЛНП — мелкие плотные липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС не-ЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота, ω -3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Мировая эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом, и их осложнений продолжается. Так, в 2016г в мире от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% от всех смертей [1]. По данным Европейского общества кардиологов (ESC — European

Society of Cardiology), количество только новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в 54 странах-членах ESC в 2017г составило 3,6 млн [2]. В России ССЗ являются причиной общей смертности населения, госпитализаций и потерь трудоспособности более чем в 50% случаев [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pisarev@gmail.com

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Писарев М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-9647-1012].

По стандартизированной по возрасту распространенности ИБС Россия занимает одно из первых мест в Европе и Азии, особенно серьезна ситуация с женской частью населения (>2200 случаев на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем в других странах [2]. Не менее сложной представляется ситуация с преждевременной смертностью от ССЗ: в России она превышает 120 случаев на 100 тыс. населения у женщин и 280 случаев на 100 тыс. у мужчин, оставляя позади себя практически все европейские страны со средним и высоким доходом [2]. Согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ в 2017г составила 587,6 случая на 100 тыс. населения [4].

Во многих странах достигнуты определенные успехи, позволившие снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов с ССЗ, что в существенной степени обусловлено более активным применением фармакологической коррекции основных факторов их риска, включающих дислипидемию (ДЛП) и артериальную гипертензию (АГ). Особая роль в этом отношении отводится стратегии ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, при этом речь идет не только о повышенном уровне общего холестерина (ОХС), но и о нарушении соотношения атерогенных и антиатерогенных липидных фракций в сыворотке крови. Понятие “дислипидемии” включает широкий спектр нарушений липидного обмена, при которых концентрации липидов и липопротеинов крови выходят за пределы нормы [5]. Для стратификации риска ССЗ рекомендовано использовать интегральную оценку, включающую выявление факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, клинические симптомы атеросклероза, определение липидного профиля, проведение инструментальных исследований, направленных на исключение/верификацию субклинического и клинически значимого атеросклероза. Главным лабораторным показателем оценки риска ССЗ является уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), для дополнительной оценки рекомендованы уровни ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ). Для выявления степени риска у пациентов без документированных ССЗ, сахарного диабета (СД) 1 или 2 типа, большого количества факторов риска или хронической болезни почек, по-прежнему, рекомендовано использование шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), однако при наличии вышеперечисленных состояний риск автоматически признается высоким и очень высоким. Более того, введена категория экстремального сердечно-сосудистого риска (ССР), которая включает:

1) сочетание атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) с СД 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией или

2) два сердечно-сосудистых осложнения (ССО) в течение 2 лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Согласно последним российским и европейским рекомендациям [5, 6], главным критерием эффективности терапии ДЛП является уровень ХС ЛНП. Указанная стратификация риска используется для определения целевых значений ХС ЛНП: чем выше риск, тем ниже должен быть уровень ХС ЛНП. Так, для пациентов группы экстремального риска оптимальным признается уровень ХС ЛНП < 1 ммоль/л, для лиц с очень высоким и высоким риском наилучшим считают снижение данного показателя до 1,4 и 1,8 ммоль/л и ниже, соответственно.

Выбор именно ХС ЛНП неслучаен и основан на большом количестве эпидемиологических (в “достаточную” эру) и клинических данных, полученных в ходе исследований эффективности терапии статинами, доказавших причинно-следственную связь между повышенным уровнем ХС ЛНП и частотой развития АССЗ и ССО [7]. Курс на внедрение стратегии “чем ниже, тем лучше” для ХС ЛНП был предложен в США еще в 1988г (АТР-I, adult treatment panel I) и остается практически неизменным, принося положительные результаты. Крупнейший метаанализ данных 27 рандомизированных исследований продемонстрировал, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л в среднем сопровождается уменьшением риска ССО на 21% [8]. Исследование SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) показало, что с 1995 по 2014гг после внедрения новых лечебных методик, в т.ч. активной фармакотерапии с применением статинов, произошло значимое снижение ежегодной смертности от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с 22% до 14% [9]. Также четко была продемонстрирована корреляция между достижением целевых цифр ХС ЛНП и снижением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД (высокого и очень высокого риска) [10]. Тем не менее, исследователи отметили, что уровень смертности, несмотря на достижение оптимальных или субоптимальных уровней ХС ЛНП, вышел на плато и остается неизменным, в связи с чем проводится активный поиск дополнительных возможностей по снижению риска прогрессирования атеросклероза и развития ССО [11].

В настоящее время “золотым стандартом” терапии ДЛП являются статины, препараты с плеiotропным действием, способные стабилизировать атеросклеротические бляшки и снижать системное воспаление. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность статинов, на фоне адекватной гипо-

липидемической терапии с достижением целевых показателей ХС ЛНП, артериального давления (АД) и уровня глюкозы крови, у пациентов сохраняется риск ССО, который называют “остаточным (резидуальным)” [12]. В этой связи активно обсуждается концепция так называемой “атерогенной дислипидемии” (АДЛП) [13]. Данное комплексное нарушение метаболизма липидов представляет собой сочетание повышения уровня липидных частиц, не входящих в состав ЛНП, среди которых липопротеины, богатые ТГ (TG-rich lipoproteins) (липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), хиломикроны), липопротеин(а), ремнантные липопротеины и снижения уровня ХС ЛВП [14].

Это нарушение часто встречается при метаболическом синдроме, ожирении, инсулинорезистентности и СД 2 типа и нередко именуется “метаболической” или “диабетической” ДЛП. Значимость АДЛП часто недооценивается практикующими врачами, в то время как популяционные исследования свидетельствуют о ее большой распространенности. Так, среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП наблюдался в 38,8% и 26% случаев, соответственно [15]. Целенаправленное обсервационное исследование EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice) по изучению распространенности АДЛП, включавшее 7641 больных >50 лет с факторами ССР, но без атеросклеротических заболеваний, продемонстрировало, что более чем 20% обследованных больных имеют повышенный уровень ТГ или сниженный ХС ЛВП. Доля таких пациентов еще выше в субпопуляции лиц с СД 2 типа или несколькими факторами риска. При этом 55% лиц в обследованной популяции с маркерами АДЛП не получали адекватной гиполипидемической терапии [16].

Всё больше данных свидетельствуют о том, что центральным звеном патогенеза атеросклероза при СД является гипертриглицеридемия (ГТГ) [17]. Среди ее причин — снижение клиренса ТГ в печени и активности липопротеинлипазы, повышение продукции ЛОНП под действием гиперинсулинемии и постпрандиальное усиление выработки интестинальных хиломикронов. Следует также отметить, что ГТГ при СД способствует активации белка-переносчика эфиров ХС (СЕТР — Cholesteryl ester transfer protein), в результате чего липопротеины насыщаются ТГ и меняют свои свойства: ЛНП становятся более атерогенными, а ЛВП — менее атеропротективными [18]. Более того, данный белок-переносчик способствует образованию мелких плотных частиц ЛНП (мЛНП), которые подвергаются гликозилированию и последующему свободнорадикальному окислению. Эти частицы могут

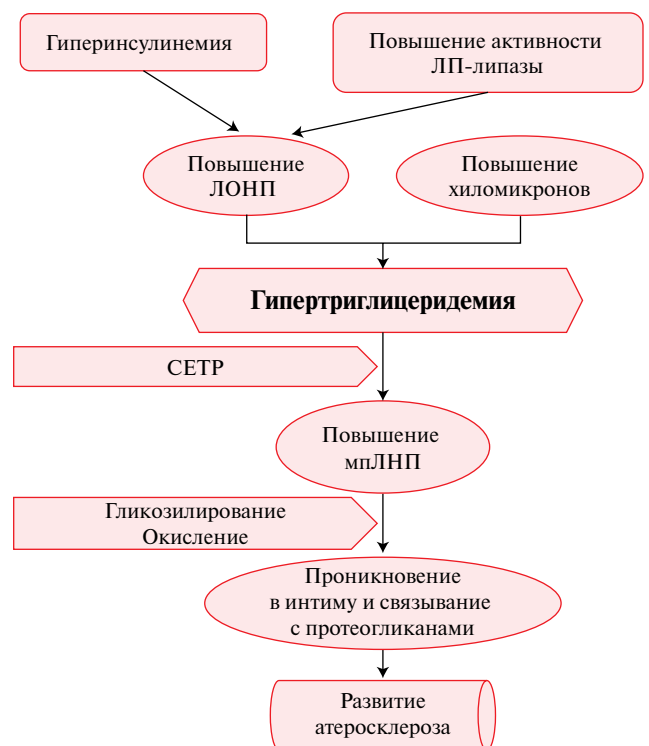


Рис. 1 Патогенез атеросклероза при СД (по [17]).

Примечание: СЕТР — Cholesteryl ester transfer protein.

особенно активно проникать в эндотелий, привлекая макрофаги и способствуя прогрессированию атеросклероза [19] (рисунок 1).

Большой интерес вызывает тот факт, что между уровнями ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС не-ЛВП) и риском ССО существует более сильная взаимосвязь, чем между ХС ЛНП и данным риском [20]. Этот факт особенно выражен при ожирении и СД 2 типа, в связи с чем этот комплексный показатель, рассчитываемый по формуле: ОХС — ХС ЛВП, упоминается в современных Европейских рекомендациях по лечению ДЛП в качестве вторичного целевого показателя липидснижающей терапии после достижения целевого уровня ХС ЛНП [6].

Доказательства важной роли АДЛП в атерогенезе были получены в крупных эпидемиологических и клинических исследованиях. Так, по данным крупнейшего регистра (140 тыс.) пациентов, госпитализированных в США с острым коронарным синдромом, более чем у половины пациентов наблюдался уровень ХС ЛНП <2,59 ммоль/л, в то время как их средние уровни ХС ЛВП и ТГ были <1,03 и >1,81 ммоль/л, соответственно [21]. У этих пациентов уровень ХС ЛВП не отражал истинного риска атеросклеротических осложнений, который более четко можно было оценить с помощью ХС не-ЛВП. Взаимосвязь между АДЛП и ССЗ была также продемонстрирована в проспективных рандомизированных клинических исследованиях с применением статинов. При их приеме у пациентов с типичными

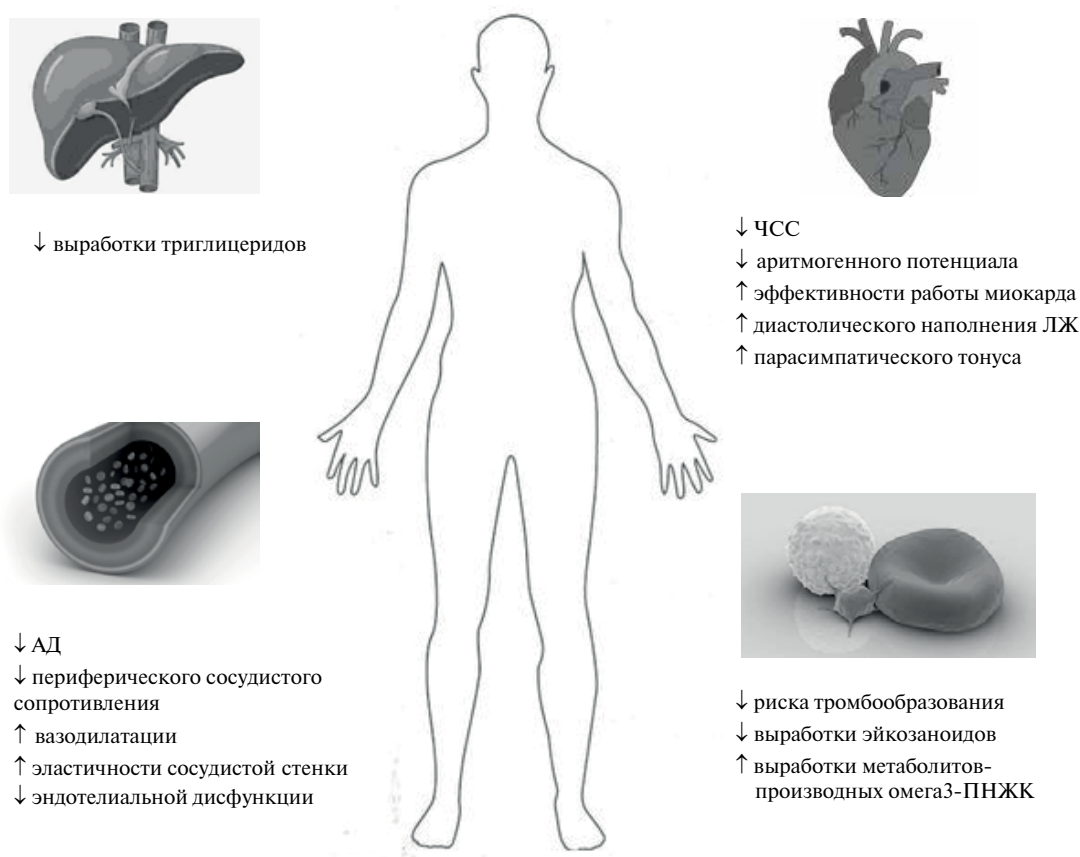


Рис. 2 Влияние ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему (по [27]).

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

лабораторными проявлениями АДЛП риск ССО был выше, чем у лиц с простым повышением уровня ХС ЛНП [22].

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) было показано, что у пациентов, находящихся на высокоинтенсивной статинотерапии после острого коронарного синдрома, с уровнем ТГ $<1,69$ ммоль/л риск коронарных осложнений был на 20% меньше, чем у пациентов с ГТГ [23]. В исследованиях IDEAL (The Initiating Dialysis Early and Late) и TNT (Treating to New Targets) доказано, что даже при достижении уровня ХС ЛНП $\leq 1,81$ ммоль/л, ССР у пациентов из самого высокого квинтиля распределения по уровню ТГ был на 63% выше, чем у лиц из самого низкого квинтиля [24]. Наконец, недавний анализ данных 46 тыс. пациентов с высоким ССР, получающих статины и достигших целевых уровней ХС ЛНП, выявил, что уровень ТГ $>1,69$ ммоль/л независимо и значимо коррелировал с риском ССО даже после поправки на ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ХС ЛВП [25]. Таким образом, пациенты с ГТГ могут представлять собой отдельную подгруппу с дополнительным повышенным риском ССО.

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в кардиологии

В 1975г в популяционных исследованиях, проведенных среди гренландских эскимосов, потреблявших большое количество морской рыбы, была выявлена низкая частота ССЗ. Дальнейшие исследования убедительно связали данный факт с содержанием в их пище длинноцепочечных ω -3 ПНЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). Омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме, поэтому считаются эссенциальными биологическими соединениями, которые обуславливают эластичность, подвижность и регуляцию функции мембран, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, влияют на активность факторов транскрипции и экспрессии генов, а также синтез липидных медиаторов. Хотя ω -3 ПНЖК и содержатся в пище (основной источник — жирная морская рыба), их уровень там непостоянен и зависит от многих факторов (вид рыбы, ее питание, заморозка и длительность хранения, термическая обработка). В связи с этим в большинстве случаев необходимо введение ω -3 ПНЖК в организм в виде лекарственных форм.

Физиологические эффекты ω -3 ПНЖК реализуются путем изменения текучих свойств клеточных

мембран и их функций после включения жирных кислот в состав указанных мембран, в результате чего изменяется ответ протеиновых мембранных рецепторов. Большое значение имеет взаимодействие ω -3 ПНЖК с цитоплазматическими липид-связывающими белками (в частности, рецептором PPAR- γ — Peroxisome proliferator-activated receptors γ), регулирующими транскрипцию генов, прямое их влияние на мембранные каналы и белки, а также образование метаболитов самих ω -3 ПНЖК (эйкозаноидов, резолвина и протектина — специализированных медиаторов, подавляющих воспаление) [26].

Данные наблюдательных и клинических исследований позволили выделить многочисленные эффекты ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему, носящие чаще всего дозозависимый характер [27] (рисунок 2).

Рассмотрим эти эффекты подробнее в контексте клинических исследований.

Влияние на липидный обмен

ω -3 ПНЖК в высоких дозах (2-4 г/сут.) снижают уровень ТГ как натощак, так и после еды путем уменьшения выработки ЛОНП в печени и усиления превращения аполипопротеин В (апоВ)-содержащих ЛОНП в ЛПП и ЛНП [28]. Исследование стандартизированного препарата, содержащего комбинацию ω -3 ПНЖК (Омакор), у пациентов с тяжелой ГТГ показало, что на фоне его применения средний уровень ТГ снижался на 45%, ОХС — на 15%, ХС ЛОНП — на 32% [29].

Влияние на АД и системное сосудистое сопротивление

Метаанализ 70 рандомизированных исследований показал, что прием ЭПК и ДГК сопровождался снижением систолического АД на 1,52 мм рт.ст. и диастолического АД на 0,99 мм рт.ст. как у нормотоников, так и у гипертоников, причем в случае нелеченной АГ такое снижение составило 4,51 и 3,05 мм рт.ст., соответственно [30]. Предполагается, что механизмом снижения АД в данном случае может быть снижение системного сосудистого сопротивления (уменьшение резистентности артериол) без изменения сердечного выброса за счет выделения оксида азота, активации эндотелия и воздействия на функцию эндотелиальной NO-синтазы [26].

Влияние на частоту сердечных сокращений и риск нарушений сердечного ритма

Метаанализ 30 рандомизированных исследований показал, что ω -3 ПНЖК в медианной дозе 3,5 г/сут. уменьшал частоту сердечных сокращений покоя на 1,6 уд./мин через 8 нед. приема и на 2,5 уд./мин через 12 нед. [31]. Механизмом, обеспечи-

вающим подобный эффект, считают влияние на электрофизиологические свойства миокарда (изменение конформации мембранных фосфолипидов), улучшение диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) и повышение парасимпатического тонуса [32].

Считают, что антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК может быть связано с влиянием на метаболизм мембранных фосфолипидов и эйкозаноидов наряду с непосредственным действием на неэстерифицированные жирные кислоты в миокарде, сигнальную систему клетки и состояние ионных каналов. Известно, что одним из основных механизмов развития внезапной сердечной смерти является фибрилляция желудочков. В этом контексте данные, полученные в исследовании GISSI-Prevenzione (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) [33], участники которого получали ω -3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии ИБС, можно интерпретировать как доказательство наличия антиаритмического действия ω -3 ПНЖК. По данным длительного наблюдения за пациентами, прием ω -3 ПНЖК сопровождался снижением риска внезапной сердечной смерти на 45%. Указанное снижение было статистически значимым уже через 4 мес. после начала лечения — на 53% ($p=0,048$) [33]. Израильские исследователи показали уменьшение желудочковых тахикардических эпизодов у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибрилятором и ишемическим нарушением сократительной функции миокарда на фоне терапии ЭПК и ДГК в дозе 3,6 г в течение 6 мес. [34].

Влияние на функцию миокарда

Нарушение фазы раннего расслабления миокарда — один ранних признаков ИБС, в то время как при длительной АГ или ИБС чаще встречается аномальное пассивное наполнение миокарда, обусловленное снижением классических свойства сердечной ткани. Небольшое исследование введения 4 г ω -3 ПНЖК показало улучшение ранней фазы диастолического наполнения ЛЖ [35]. Получены также данные о повышении фракции выброса ЛЖ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [36] и улучшении эффективности работы миокарда (потребности в кислороде без снижения производительности) у спортсменов [37].

Влияние на эндотелиальную функцию

По данным рандомизированных исследований, прием ω -3 ПНЖК снижает уровень циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как Е-селектин и молекулы адгезии VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) и ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), у лиц с факторами риска ССЗ (гиперлипидемия, ожирение, метаболический синдром, курение) [38]. Метаанализ 16 рандомизирован-

ных контролируемых исследований с участием 901 пациента показал значительное улучшение показателей поток-зависимой вазодилатации (суррогатного маркера функции эндотелия) [39].

Влияние на функцию тромбоцитов

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Gao LG, et al., выявил значимое снижение агрегации тромбоцитов у пациентов с ССЗ (но не у здоровых лиц) [40].

Влияние на воспаление

Положительное влияние ω -3 ПНЖК на ССР может реализовываться через влияние на воспаление — один из важнейших факторов, ускоряющих развитие атеросклероза и приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Теоретически ω -3 ПНЖК должны обладать потенциальным противовоспалительным действием в связи с тем, что их метаболиты (резолвины, протектины и марезины) играют активную роль в разрешении воспалительного процесса [41]. Практически показано значимое снижение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, у больных СД [42] и уже имеющимися ССЗ [43].

Метаанализы эффективности ω -3 ПНЖК и новые данные

Одним из первых крупных исследований по оценке влияния ω -3 ПНЖК на прогноз у больных ИБС явилось GISSI-Prevenzione с участием более чем 10 тыс. пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда [33]. У пациентов, получавших комбинацию ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 1000 мг/сут., по сравнению с группой контроля частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) уменьшилась на 15%. В этой группе пациентов также зарегистрировали достоверное снижение риска смерти от всех причин на 20%, смерти от ССЗ — на 30% и внезапной смерти — на 45% по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. В 2008г были опубликованы результаты другого масштабного (>7 тыс. пациентов) исследования GISSI-HF (Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiac — Heart Failure trial), показавшего, что прием ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. был связан со снижением общей смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью на 9% и частоты госпитализаций по поводу желудочковой тахикардии на 28% [44].

Впоследствии было проведено ~20 исследований по изучению влияния препаратов на такие конечные точки, как частота смертельных исходов, общая смертность, вероятность развития ССО и реваскуляризации, инсультов, аритмий, госпита-

лизации по поводу сердечной недостаточности, показавших положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы: ранние исследования GISSI-P (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico-Prevenzione), DART (Diet and reinfarction trial), JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), GISSI-HF, или продемонстрировавшие нейтральные результаты: более поздние исследования Alpha Omega (Study of Omega-3 Fatty Acids and Coronary Mortality), OMEGA (Effect of Omega 3-Fatty Acids on the Reduction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction), SU.FOL.OM3 (Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids), ORIGIN (n-3 Fatty Acid trial), AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study) и R&P (Rischio e Prevenzione). В 2018г британские учёные в рамках коллаборации Cochrane провели метаанализ эффективности ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ [45].

Одним из итогов публикации стала фраза “данные умеренного и высокого качества свидетельствуют о том, что повышение уровня ЭПК и ДГК оказывает небольшой эффект на смертность или сердечно-сосудистую заболеваемость или вообще его не оказывает. Предыдущие предположения о благоприятных эффектах ЭПК и ДГК получены в исследованиях, где с большой вероятностью имел место субъективный подход”. Этот вывод был подхвачен и растиражирован в ряде средств массовой информации. Однако методология этого метаанализа и его выводы были подвергнуты критике. Отечественные и зарубежные исследователи справедливо указывали на слабые места более поздних исследований, которые не принимали во внимание сопутствующую гипополипидемическую терапию, короткую продолжительность курса лечения, длительный интервал от произошедшего сердечно-сосудистого события до включения в исследование по оценке эффективности вторичной профилактики, низкие дозы ω -3 ПНЖК и высокое исходное потребление рыбы, а также недостаточную статистическую мощность некоторых исследований вследствие более низкой, чем ожидалось, частоты конечных точек [46, 47]. По мнению Трошина И. Ю. и др., данный метаанализ характеризуют “вызывающая клиническая неоднородность исследований”, в которые включали когорты пациентов с разными диагнозами и целями обследования, отсутствие стратификационного анализа пациентов, игнорирование при суммировании результатов такого вмешивающегося фактора (confounder), как курение, а также невысокая квалификация авторов, большую часть метаанализов которых уже отзывали вследствие низкого методологического качества [48].

Следует особо отметить, что в прошлом году стали доступны результаты исследования REDUCE-IT (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl — Intervention Trial), которые нане-

сли удар по скептическим выводам британских метаанализов.

В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов изучалась эффективность высоких доз высокоочищенной ЭПК (икозапентэтил) (4 г/сут.) у пациентов с ГТГ (150-499 мг/дл) и уровнем ХС ЛНП 41-100 мг/дл (на фоне приема статина) с целью первичной и вторичной профилактики ССО. В течение периода наблюдения длительностью 4,9 лет на фоне приема ω -3 ПНЖК наблюдалось снижение уровня ТГ на 44 мг/дл, что сопровождалось снижением относительного риска ССО на 25% — число больных, которых необходимо лечить (NNT) 21 при 95% доверительном интервале (ДИ): 15-33 [49]. Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин составило 20%, причем сокращение рисков не зависело от исходного уровня ТГ или степени их снижения. В связи с этим выдвигаются предположения о возможных нелипидных механизмах благоприятного действия ω -3 ПНЖК, среди которых может быть влияние на функцию тромбоцитов или стабилизация клеточных мембран [50].

Приведенные результаты позволяют с уверенностью сделать вывод о доказанной высокой эффективности ω -3 ПНЖК в качестве средства управления остаточным ССР.

Современные рекомендации по управлению остаточным ССР

Американские, европейские и российские рекомендации по лечению ДЛП устанавливают достаточно жесткие целевые критерии уровня ХС ЛНП у пациентов с очень высоким риском осложнений (имеющиеся АССЗ, СД или высокий балл по шкале SCORE). Каких-либо специфических целевых значений уровня ТГ не приводится, однако делается упор на то, что ГТГ — это значимый фактор резидуального риска ССО, требующий более активного вмешательства (интенсификации терапии статинами и применения дополнительных гиполипидемических препаратов). Согласно российским рекомендациям, лечение ГТГ проводят по следующей схеме [5]:

- При уровне ТГ $>2,3$ ммоль/л начать терапию статинами;
- С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ $>2,3$ ммоль/л, добавить фенофибрат;
- У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить ω -3 ПНЖК 2 г \times 2 раза/сут.;
- У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но имеющих ТГ $>2,3$ ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить ω -3 ПНЖК 2 г \times 2 раза/сут.

Европейские рекомендации по лечению ДЛП препаратам ω -3 ПНЖК придают более существенную роль и настаивают на их введении в схему терапии уже на стадии недостаточной эффективности монотерапии статинами — у пациентов с высоким (или очень высоким) ССР и с уровнем ТГ от 1,5 до 5,6 ммоль/л, сохраняющимся, несмотря на лечение статинами [6].

Единственным зарегистрированным в России фармакологически стандартизированным лекарственным препаратом высокоочищенных ω -3 ПНЖК, содержащим 90% ω -3 ПНЖК с оптимальной пропорцией ЭПК (46%) и ДГК (38%), является Омакор. Препарат зарегистрирован в большинстве стран Евросоюза, одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в качестве лекарственного средства. Предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика, благоприятный профиль безопасности препарата, возможность рационального дозирования — характеристики, которые выгодно отличают данный препарат от широко представленных на рынке различных средств, содержащих экстракты и концентраты рыбьего жира. Следует отметить, что капсулы, содержащие рыбий жир, обычно представляют собой биологически активные добавки, концентрация в которых ω -3 ПНЖК не стандартизирована и составляет не $>20\%$. Значительную долю содержимого таких капсул составляют ненасыщенные жирные кислоты, которые не оказывают положительного влияния на спектр липидов. В отличие от них, лекарственный препарат Омакор содержит высокоочищенные уникальные длинноцепочечные ПНЖК, которые можно считать жировыми компонентами, играющими роль в управлении ССР.

Заключение

Стратегия ведения пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным ССР, основанная на доказательных данных, включенных в последние версии клинических рекомендаций по лечению ДЛП, позволяет рационально и эффективно снижать риск ССО у перечисленных групп больных, преобладающих в практике современного кардиолога. Включение в терапевтический арсенал препаратов высокоочищенных ω -3 ПНЖК (Омакор) позволяет с большей вероятностью достичь целевых показателей липидного профиля и значительно снизить резидуальный ССР при сохранении высокой безопасности терапии.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. WHO, World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2017, [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/ehjqqo/qcz065.
3. Total incidence of adult population in Russia in 2012. Statistical data. Part IV. Moscow, 2013. (In Russ.) Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва, 2013.
4. Russia in numbers 2019. Brief statistical collection. Moscow: Rosstat. 2019. (In Russ.) Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. 2019.
5. Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
6. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
9. Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-3065. doi:10.1093/eurheartj/ehx515.
10. Bengaluru Jayanna M, Robinson JG. The extent to which statins have improved cardiovascular outcomes: Lessons from randomized trials and observational studies of "real world" practice in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21 Suppl 1:17-27. doi:10.1111/dom.13701.
11. Arutyunov GP, Boitsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk of diseases caused by atherosclerosis. Conclusion of the expert Council of the Russian cardiological society, the Russian scientific medical society of therapists, the Eurasian Association of therapists, the National society for the study of atherosclerosis, the Russian Association of endocrinologists and the National research League of cardiological genetics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):282-8. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):282-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288.
12. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319-35. doi:10.3132/dvdr.2008.046.
13. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment: Expert's position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) Endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol*. 2017;243:516-522. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.059.
14. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
15. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
16. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi:10.1186/s12872-017-0591-5.
17. Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):334-341. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.006.
18. Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, et al. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(2):282-8. doi:10.1161/01.atv.21.2.282.
19. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
21. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-117.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
22. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1580-4. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.023.
23. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary

- syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.038.
24. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):459-63. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.008.
25. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Association of elevated triglycerides with increased cardiovascular risk and direct costs in statin-treated patients. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1670-1680. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.028.
26. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135-1147. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313286.
27. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.063.
28. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi:10.1186/s12944-017-0541-3.
29. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5-6):385-91.
30. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27(7):885-96. doi:10.1093/ajh/hpu024.
31. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, et al. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2005;112(13):1945-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556886.
32. O'Keefe JH, Abuisse H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1127-30. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.025.
33. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55.
34. Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(3):255-261. doi:10.1007/s10840-017-0267-1.
35. Grimsgaard S, Børnå KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):52-9. doi:10.1093/ajcn/68.1.52.
36. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1345-53. doi:10.1093/eurjhf/hfq172.
37. Peoples GE, McLennan PL, Howe PR, Groeller H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(6):540-7. doi:10.1097/FJC.0b013e3181911913.
38. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;134:131-140. doi:10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
39. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):536-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006.
40. Gao LG, Cao J, Mao QX, et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):328-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056.
41. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res*. 2010;107(10):1170-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223883.
42. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):98. doi:10.1186/s12933-018-0740-x.
43. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017;37:30-36. doi:10.1016/j.nut.2016.12.006.
44. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9645):1223-30. doi:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
45. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7(7):CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub3.
46. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava JD. About errors of the meta-analyses of cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 1. Pharmacological and clinical aspects of evidence in the era of postgenomic research, artificial intelligence, and big data analysis. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(9):26-34. (In Russ.) Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. Об ошибках мета-анализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(9):26-34. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34.
47. Kris-Etherton PM, Richter CK, Bowen KJ, et al. Recent Clinical Trials Shed New Light on the Cardiovascular Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15(3):171-178. doi:10.14797/mdcj-15-3-171.
48. Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. On the repression of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adherents of evidence-based medicine. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoecconomics and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):91-114. (In Russ.) Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(2):91-114. doi:10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
50. Kastelein JJ, Stroes ES. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. *N Engl J Med*. 2019;380(1):89-90. doi:10.1056/NEJMe1814004.