

## Отдаленные эффекты влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий

Синькова М. Н.<sup>1</sup>, Пепеляева Т. В.<sup>2</sup>, Исаков Л. К.<sup>2</sup>, Тарасов Н. И.<sup>1</sup>, Тепляков А. Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Кемерово;

<sup>2</sup>ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по Кемеровской области». Кемерово; <sup>3</sup>ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Томск, Россия

В настоящее время доказано, что применение препарата омега-3-жирных полиненасыщенных кислот у больных ишемической болезнью сердца сопровождается снижением смертности, однако эффективность использования препарата у больных с многососудистым поражением коронарного русла после проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не изучена.

**Цель.** Оценить эффективности отдаленного влияния приема препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца на фоне многососудистого поражения коронарного русла после перенесенного первичного ЧКВ.

**Материал и методы.** В исследование был включен 101 пациент в возрасте 35-70 лет, перенесших первичное ЧКВ по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением коронарного русла. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=68) — консервативная тактика с использованием стандартной медикаментозной терапии; II группа (n=33) — к стандартной медикаментозной терапии добавлен препарат Оматор.

**Результаты.** Через 36 мес. наблюдения во II группе наблюдалось уменьшение частоты повторных инфарктов миокарда, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, прогрессирования стенокардии и нарушения сердечного ритма. У больных II группы

в процессе 36-месячного наблюдения достигнут лучший антиишемический эффект, проявившийся снижением на 80,9% от исходного частоты стенокардии ( $p<0,047$ ) и на 27,6% тяжести хронической сердечной недостаточности. Прирост физической толерантности по тесту 6-минутной ходьбы в течение 36 мес. оказался наибольшим во II группе — 65%.

**Заключение.** Длительное назначение препарата омега-3-полиненасыщенных жирных кислот у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого поражения коронарного русла после проведения первичного ЧКВ приводит к улучшению клинического состояния, проявляющегося в увеличении физической толерантности и улучшении качества жизни.

**Ключевые слова:** омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, многососудистое поражение коронарного русла, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 32–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-32-37>

Поступила 21/05-2014

Принята к публикации 23/10-2014

### Long-term effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the course of ischemic heart disease in patients after ST-elevation myocardial infarction at the background of multiple-vessel lesion coronary atherosclerosis

Sin'kova M. N.<sup>1</sup>, Pepelyaeva T. V.<sup>2</sup>, Isakov L. K.<sup>2</sup>, Tarasov N. I.<sup>1</sup>, Teplyakov A. T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SBEI HPE «Kemerovo State Medical Academy» of the Ministry of Health. Kemerovo; <sup>2</sup>FCHI «MSD of MIP RF of Kemerovo region». Kemerovo; <sup>3</sup>FSBI «SRI of Cardiology» SD RAMS. Tomsk, Russia

Currently there is enough evidence for that the use of omega-3-fatty acids compounds in ischemic heart disease is followed by the decrease of mortality, and the efficacy of this usage in multivessel coronary lesions after primary percutaneous intervention (PCI) has not been studied.

**Aim.** To evaluate the efficacy of long-term intake of the omega-3-polyunsaturated fatty acids compounds on the course of ischemic heart disease at the background of multiple coronary lesion after primary PCI.

**Material and methods.** Totally 101 patient included at the age of 35-70 y.o., who had underwent primary PCI for the myocardial infarction

with ST elevation and multiple vessel lesion of coronary arteries. The patients were selected into 2 groups: 1 group (n=68) — conservative tactics with the standard pharmacotherapy; 2nd group (n=33) — Omacor was added to the standard therapy.

**Results.** In 36 months of follow-up in the Omacor group there was significant decrease of repeated myocardial infarctions, decompensating heart failure, angina progression and rhythm disorders. In 2nd group patients during the 36-month follow-up a better antiischemic effect achieved with 80,9% decrease of angina from the baseline ( $p<0,047$ ) and by 27,6% of the heart failure severity. The increase of exercise

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (903) 048-73-31

e-mail: margov@inbox.ru

[Синькова М. Н.\* — к.м.н., ассистент кафедры, Пепеляева Т.В. — к.м.н. врач-кардиолог, Исаков Л.К. — к.м.н., ассистент кафедры, Тарасов Н.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Тепляков А.Т. — д.м.н., профессор, заведующий отделением].

tolerance by the 6-minute walking test during 36 months was the highest in the 2nd group — by 65%.

**Conclusion.** Long-term prescription of omega-3-polyunsaturated fatty acids in ST elevation myocardial infarction with multiple vessel coronary lesions after primary PCI leads to the improvement of clinical condition, which then leads to the increase of exercise tolerance and better life quality.

**Key words:** omega-3-polyunsaturated fatty acids, multiple vessel coronary lesions, ST elevation myocardial infarction, ischemic heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13(6): 32–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-32-37>

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ<sup>↑</sup>ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КЖ — качество жизни, КШ — коронарное шунтирование, МСП КА — многососудистое поражение коронарных артерий, ОШ — отношение шансов, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах мира, приводящим к наибольшему количеству смертей, случаев инвалидности и затратам, по сравнению с любым другим заболеванием [1–3].

У пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ<sup>↑</sup>ST) с тяжелым поражением коронарного русла — сочетание поражения ствола левой коронарной артерии с многососудистым поражением коронарных артерий (МСП КА), предпочтение отдается операциям коронарного шунтирования (КШ) [4, 5]. Тем не менее, наличие тяжелой сопутствующей патологии существенно повышает риск операции КШ. В этом случае проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) нередко является единственным методом лечения, способным улучшить качество жизни (КЖ) таких пациентов [6, 7].

Улучшить прогноз у больных, перенесших ИМ<sup>↑</sup>ST на фоне МСП КА, позволяет восстановить коронарный кровоток, путем проведения первичного ЧКВ, после чего часть больных с МСП КА направляется на второй этап реваскуляризации — КШ или ЧКВ [8, 9]. По результатам крупного, рандомизированного, клинического исследования SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery), в котором сравнивали эффективность методов реваскуляризации КШ и ЧКВ, было выявлено преимущество операций КШ перед ЧКВ в плане снижения частоты процедур повторной реваскуляризации миокарда при одинаковых показателях летальности и частоты ИМ у пациентов с МСП КА.

Тем не менее, в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation) применение ЧКВ у больных хронической ИБС, в т.ч. перенесших ИМ, в качестве начальной стратегии лечения, в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией, не уменьшило риска смерти, ИМ или других крупных сердечно-сосудистых осложнений [10]. Все это заставляет использовать максимальные возможности вторичной меди-

каментозной профилактики, а процедуры хирургической реваскуляризации миокарда следует не противопоставлять, а дополнять друг друга в зависимости от конкретной ситуации. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования фармакотерапии, сочетание с немедикаментозными методами, включая хирургическую коррекцию коронарного кровообращения и применение других средств, препятствующих развитию атеросклероза КА и соответственно улучшающих прогноз [11, 12].

Современные руководства не содержат четких рекомендаций по лечению таких пациентов, поэтому зачастую врачи амбулаторно-поликлинического звена полагаются на собственный опыт. В настоящее время получены результаты в крупных, рандомизированных исследованиях: GISSI—Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto miocardico — Prevenzione), GISSI-HF (Insufficienza cardiaca), о применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после перенесенного ИМ. По результатам этих исследований, добавление ω-3 ПНЖК к оптимальной медикаментозной терапии оказалось весьма эффективным и сопровождалось снижением риска общей и внезапной смерти, частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13–15]. Однако отсутствуют данные о применении ω-3 ПНЖК у больных ИМ<sup>↑</sup>ST с МСП КА в качестве метода вторичной медикаментозной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе, что и определяет актуальность исследования.

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности отдаленного (36 мес.) влияния приема препарата ω-3 ПНЖК (Омакор) на течение ИБС на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза КА.

## Материал и методы

В исследование был включен 101 пациент (55 женщин, 46 мужчин) в возрасте 35–70 лет, с ИМ<sup>↑</sup>ST, поступивший в первые 12 ч от начала заболевания в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера (ООКП ККД). Во время проведе-

Таблица 1

Сопоставление отдаленных результатов в исследуемых группах пациентов (этап наблюдения 36 мес.)

| Показатели   | Группа I (n=68) | Группа II (n=33) | p         |
|--|-----------------|------------------|-----------|
| Смерть по ССЗ  | 17 (25,0%)      | 9 (27,4%)        | 0,9**     |
| Повторный ИМ   | 20 (29,4%)      | 4 (12,1%)        | 0,037***  |
| Инсульт  | 11 (16,2%)      | 1 (3,03%)        | 0,046***  |
| Повторная ЧКВ плановая                                   | 32 (47,1%)      | 8 (24,2%)        | 0,047**   |
| Повторная ЧКВ экстренная                                 | 23 (33,8%)      | 5 (15,2%)        | 0,051***  |
| Повторные экстренные КАГ без ЧКВ                         | 11 (16,2%)      | 8 (24,2%)        | 0,42**    |
| Тромбоз "in stent"                                       | 17 (25,0%)      | 3 (9,09%)        | 0,0386*** |
| АКШ  | 10 (14,7%)      | 7 (21,2%)        | 0,48**    |
| Повторная госпитализация с прогрессированием стенокардии | 37 (54,4%)      | 11 (33,3%)       | 0,041*    |
| Повторная госпитализация с декомпенсацией ХСН            | 28 (41,2%)      | 7 (21,2%)        | 0,053*    |

Примечание: КАГ — коронароангиография, АКШ — аортокоронарное шунтирование, критерии достоверности: \* — Chi-square, \*\* — Chi-square с поправкой Yates, \*\*\* — Fisher.

Таблица 2

Сопоставление данных нарушений ритма в исследуемых группах пациентов (этап наблюдения 36 мес.)

| Показатели                                    | Группа I (n=52) | Группа II (n=33) | p        |
|---|-----------------|------------------|----------|
| Желудочковая э/систолия >III градации по Lowp | 44 (84,6%)      | 21 (63,6%)       | 0,047**  |
| Предсердная э/систолия                        | 52 (100%)       | 30 (90,9%)       | 0,045*** |
| ФП  | 14 (26,9%)      | 2 (6,1%)         | 0,013*** |

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, критерии достоверности: \* — Chi-square, \*\* — Chi-square с поправкой Yates, \*\*\* — Fisher.

ния экстренного ЧКВ было выявлено МСП КА (стенозирующий атеросклероз  $\geq 2$  КА), проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

На 3 сут. течения ИМ, после стабилизации состояния, на этапе включения в исследование, методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: в I группу (n=68) включали больных, у которых была выбрана консервативная тактика с использованием медикаментозных препаратов, положительное влияние которых на прогноз доказано (группа оптимальной консервативной терапии); больным II группы (n=33) был добавлен препарат Омакор (Abbott Laboratories), который представляет собой высокоочищенный концентрат этиловых эфиров  $\omega$ -3 ПНЖК, в дозе 1000 мг/сут. (содержит 900 мг  $\omega$ -3 ПНЖК, из которых 46% приходится на долю омега-3-эйкозапентаеновой кислоты, а 38% — на докозагексаеновой кислоты).

Стандартная медикаментозная терапия в обеих группах включала:  $\beta$ -адреноблокаторы, пролонгированные формы антагонистов кальция, нитратов и их комбинации, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, статины — в индивидуально подобранных дозировках.

На протяжении всего периода наблюдения (36 мес.) у всех больных, вошедших в исследование, проводились подробный сбор анамнеза, тщательный объективный осмотр, оценка комплаентности к консервативной терапии; регистрировали следующие фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения: острый коронарный синдром, ишемический инсульт, случаи реваскуляризации (КШ, ЧКВ), частоту госпитализаций по поводу обострений ИБС, сердечно-сосудистой смерти. Оценива-

ли клиническое состояние пациентов, переносимость физических нагрузок, клинические проявления ХСН, градацию нарушения ритма, липидный спектр, КЖ, осложнения, побочные нежелательные эффекты проводившейся терапии, морфофункциональное состояние миокарда и размеры камер сердца.

## Результаты

Через 36 мес. наблюдалось уменьшение частоты повторных ИМ, декомпенсации ХСН и прогрессирования стенокардии, тромбоза стента, экстренных ЧКВ. По-видимому, это свидетельствует о том, что при длительном применении Оматора не развивается ускользание эффектов [16, 17], характерное для некоторых других групп препаратов (нитратов, диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). Кроме этого, было отмечено достоверное снижение частоты возникновения инсультов и плановых ЧКВ во II группе. По-видимому, благоприятный антитромботический и противовоспалительный эффекты Оматора в церебральном бассейне реализуется только при длительном приеме исследуемого препарата [18-20]. Что же касается плановых ЧКВ было доказано, что эффект влияния на прогрессирование атеросклероза реализуется при длительном приеме (36 мес.) исследуемого препарата (таблица 1).

Суточное мониторирование электрокардиограммы в течение 36 мес. наблюдения было выполнено у 52 (76,47%) пациентов I группы и у 33 (100,0%) пациентов II группы (таблица 2).

Желудочковая экстрасистолия >III градации по Lown отмечена в I группе 84,6%, во II группе — 63,6%, (отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,87;  $p=0,05$ ); предсердная экстрасистолия в 100% и 90,9%, соответственно (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,84-0,96;  $p=0,05$ ). В течение длительного 3-летнего наблюдения во II группе сохранялась тенденция к более низкой частоте развития персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) 6,1%, в сравнении с I группой — 26,9% (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,11-0,42;  $p=0,013$ ).

В результате наблюдения, во II группе отмечалось достоверно более редкое назначение амиодарона, при сравнении с сопутствующей терапией в I группе. Это демонстрирует антиаритмический эффект Омекора [16].

В течение третьего года наблюдения согласно протоколу исследования пациентам обеих групп была выполнена эхокардиография (таблица 3) в 64 случаях в I группе и в 33 случаях во II группе — 94,1% и 100%, соответственно.

У больных II группы, получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с приемом Омекора в дозе 1000 мг/сут., в течение 36-месячного наблюдения был достигнут наилучший антиишемический эффект, проявившийся снижением на 80,9% от исходной частоты стенокардии ( $p<0,047$ ) и на 27,6% тяжести симптомов ХСН. Прирост физической толерантности по тесту 6-минутной ходьбы (рисунок 1) в течение 36 мес. оказался наибольшим во II группе — 65% (с 166,2 до 323,5 м). Этому соответствовала положительная эволюция внутрисердечной гемодинамики с достоверным ( $p<0,01-0,03$ ) увеличением фракции выброса левого желудочка от исходной. Пациенты отмечали улучшение самочувствия, подтверждением этому являлись: регресс клинических симптомов ХСН, эволюция коронарной и миокардиальной недостаточности, улучшение КЖ согласно Миннесотскому опроснику, а также позитивные изменения внутрисердечной гемодинамики и морфологических параметров левого желудочка (таблица 3).

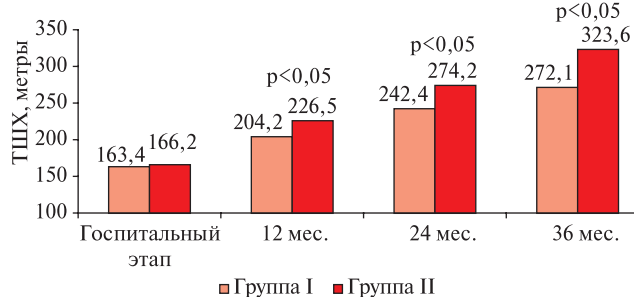


Рис. 1 Динамика теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) в течение 36 мес. наблюдения.

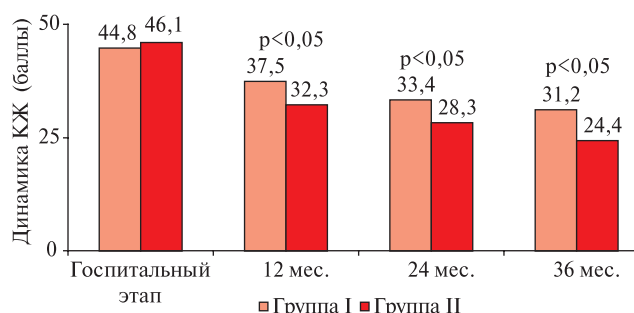


Рис. 2 Динамика показателей КЖ в процессе 3-летнего наблюдения больных ИМ↑Ст с МСП КА на фоне терапии Омекором.

КЖ оценивалось с помощью специфической методики/вопросника для оценки КЖ больных с ХСН — MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) до назначения терапии и через 36 мес. наблюдения (рисунок 2).

Исходно показатели КЖ не различались в исследуемых группах. Через 36 мес. наблюдения КЖ достоверно ( $p<0,03$ ) улучшилось в обеих группах наблюдения и наиболее выражено в группе Омекора — с 44,8 до 31,2 и с 46,1 до 24,4 баллов, соответственно.

Уровень общего холестерина у больных I группы уменьшился на 11%, во II группе — на 15,8%. Уровень триглицеридов в I группе снизился на 4%, во II группе — на 24,8%. Уровень холестерина липо-

Таблица 3

Сопоставление морфофункциональных данных в исследуемых группах пациентов (этап наблюдения 36 мес.)

| Показатели                           | Группа I (n=64)     | Группа II (n=33)    | p      |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| ФВ (%)                               | 50,2;45-54          | 55,6;49-58          | 0,0326 |
| КСО                                  | 87;77-94            | 76;65-82            | 0,0412 |
| КДО                                  | 215,3; 209; 166-247 | 207,2; 206; 169-237 | 0,049  |
| ТШХ, метры                           | 272,1;263-287       | 323,6;296-342       | 0,0261 |
| КЖ, баллы                            | 31,2;28,4-35,7      | 24,4;20,2-30,1      | 0,035  |
| Частота приступов стенокардии/неделю | 9,2;6,5-12,3        | 5,1;2,8-8,4         | 0,046  |

Примечание: ФВ — фракция выброса, КСО — конечный систолический объем, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, p — уровень статистической значимости.

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра крови в процессе 36-месячного наблюдения пациентов

| Показатели (средняя; медиана; интерквартильный размах) | Группа I (n=68) | Группа II (n=33) | p     |
|--|-----------------|------------------|-------|
| ОХС  | 5,8; 5,1–6,2    | 4,7; 4,5–5,1     | 0,037 |
| ЛНП  | 3,91; 3,67–4,01 | 3,17; 3,11–3,23  | 0,041 |
| ЛВП  | 1,14; 1,01–1,3  | 1,25; 1,2–1,4    | 0,082 |
| ТГ   | 1,43; 1,2–1,62  | 1,08; 0,9–1,2    | 0,026 |

Примечание: ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, p — уровень статистической значимости.

Таблица 5

Частота возникновения побочных эффектов в сравниваемых группах

| Побочные эффекты      | Группа I (n=68) | Группа II (n=33) | p      |
|-----------------------|-----------------|------------------|--------|
| Диспепсия             | –               | 4 (12,1%)        | **0,03 |
| Головокружение        | –               | –                | –      |
| Гипотония             | 2 (2,94%)       | 3 (9,1%)         | **0,1  |
| Аллергические реакции | –               | –                | –      |

Примечание: критерии достоверности: \*\* – Chi-square с поправкой Yates.

протеидов низкой плотности в I группе уменьшился на 6,7%, во II — на 14,1%. Все остальные показатели липидного спектра крови достоверно не изменились (таблица 4).

Кроме того, оценивали частоту возникновения побочных эффектов (таблица 5) среди пациентов, которые продолжали прием Омакора в течение 36 мес. У всех пациентов отмечалась хорошая субъективная переносимость Омакора в дозе 1000 мг/сут. в течение 3 лет наблюдения. Частота развития побочных эффектов была настолько мала, что не требовала отмены препарата или какого-то дополнительного лечения.

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что дополнительное, длительное (в течение 36 мес.) назначение препарата  $\omega$ -3 ПНЖК — Омакор в дозе 1000 мг/сут. к основной, оптимальной, индивидуально подобранной базовой терапии у больных ИБС, перенесших ИМ $\uparrow$ ST на фоне МСП КА с проведением первичного чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием ИСКА, являлось эффективным, безопасным, хорошо переносилось, обладало выраженным положительным эффектом, принципиально улучшая КЖ, клиническое состояние пациентов, уменьшая частоту прогрессирования ХСН, нарушений ритма сердца и случаев госпитализации [18]. Кроме того, проявлялось явное антиишемическое, антиаритмогенное влияния: достоверно снижалась частота,

тяжесть, функциональный класс стенокардии и ХСН, увеличивалась толерантность к физической нагрузкам и КЖ.

Основные положительные клинические эффекты  $\omega$ -3 ПНЖК, прежде всего, обусловлены ингибированием цикла арахидоновой кислоты, вследствие которого предотвращается образование провоспалительных цитокинов, увеличивается образование противовоспалительных эйкозаноидов, происходит угнетение тромбообразования. За счет влияния на синтез оксида азота и снижения эндотелиальной дисфункции происходит вазодилатация.  $\omega$ -3 ПНЖК способна снижать чувствительность тканей к действию катехоламинов в условиях стресса, что способствует предотвращению стрессового повреждения миокарда,  $\omega$ -3 ПНЖК обладают антиокислительным действием, что реализуется путем повышения защитных антиокислительных систем, что приводит к защите миокарда от повреждения при окислительном стрессе [16].

## Заключение

Применение препарата Омакор в дозе 1000 мг/сут. у пациентов, перенесших ИМ на фоне МСП КА, является составной частью комплексного медикаментозного лечения. Однако, дополнительное назначение препарата  $\omega$ -3 ПНЖК — Омакор, должно базироваться на тщательном обследовании пациентов до начала лечения, внимательном контроле состояния больных и соблюдении рекомендаций по комплексному лечению больных ИМ $\uparrow$ ST с МСП КА.

## Литература

1. Aronov DM, Bubnova MG, Poghosova GV. The outpatient stage rehabilitation in patients with coronary heart disease. *Heart* 2005; 2: 103-7. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца. *Сердце* 2005; 2: 103-7).
2. Voqueria LA, Makhaldiani ZB, Zhuravlev VA. State of the art medical treatment of atrial fibrillation. *Annals arrhythmology* 2006; 2: 5-17. Russian (Бокерия Л.А., Махалдиани З.Б., Журавлев В.А. Современное состояние проблемы медикаментозного лечения фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии* 2006; 2: 5-17).
3. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C. N-3 polyunsaturated acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
4. Voqueria LA, Gudkov RG. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M.: Publishing House of the NTSSSH them. Bakulev RAMS 2009: 3-6. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2009: 3-6).
5. Gratsianskii NA, Erlich AD. Register acute coronary syndromes RECORD. Patients and treatment prior to discharge. *Cardiology* 2009; 7: 4-12. Russian (Грацианский Н.А., Эрлих А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 7: 4-12).
6. Oganov RG. Prevention of cardiovascular diseases in Russia: Successes, failures, and prospects. *Therapeutic Archives* 2004; 6: 22-4. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. *Тер архив* 2004; 6: 22-4).
7. Voqueria LA, Babunashvili Yi, Rabotnikov VS, et al. Acute coronary syndrome. Diagnosis and treatment. M.: Publishing house NTSSSH them. AN Bakuleva RAMS 2004: 286 p. Russian (Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. Бокерия Л.А., Бабунашвили Ю.И., Работников В.С. и др. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2004: 286 с).
8. Akberov RF, Sharafiev AZ, Mikhailov MK, et al. Progressive multifocal atherosclerosis: etiology, clinical and radiologic diagnostics, modern aspects of treatment. Kazan: "Ideal-Press" 2008; 214. Russian (Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Акберов Р.Ф., Шарафиев А.З., Михайлов М.К. и др. Казань: "Идеал-Пресс" 2008; 214).
9. AHA/ACCF Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular Disease: 2011 update: a Guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
10. Chestukhin VV, Mironkov BL. Comparison of the effectiveness of percutaneous coronary intervention and optimal medical therapy in the treatment of stable form of coronary heart disease. Interventional cardiologists look at the problem and the results of research COURAGE. *Heart* 2007; 5: 265-8. Russian (Честухин В.В., Миронков Б.Л. Сравнение эффективности чрескожных коронарных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии в лечении стабильной формы коронарной болезни сердца. Взгляд интервенционного кардиолога на проблему и результаты исследования COURAGE. *Сердце* 2007; 5: 265-8).
11. Bylov NA. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in addition to the therapy of patients after myocardial infarction (Randomized Trial of Omega-3 Fatty Acidson Top of Modern Therapy). *Heart* 2011; 10 (1): 55-9. Russian (Былова Н.А. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в дополнение к терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Randomized Trial of Omega-3 Fatty Acidson Top of Modern Therapy). *Сердце* 2011; 10 (1): 55-9).
12. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Kamaev DYU. Factors affecting the quality of life of patients after myocardial infarction. *Cardiology* 2001; 4: 58. Russian (Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда. В.В. Калюжин, *Кардиология* 2001; 4: 58).
14. GISSI-HF Investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
15. GISSI -Prevezione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevezione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
16. De Caterina R. N-3 fatty acids in cardiovascular diseases. *N Eng J Med* 2011; 364: 2439-50.
17. Finzi AA, Latini R, Barlera S, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillation: a Substudy GISSI-HF. *Am Heart J* 2011; 161: 338-43.
18. Tsaregorodtsev DA, Gavva EM, Sulimov VA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardio vascular system. *Cardiology* 2010; 8: 47-53. Russian (Царегородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2010; 8: 47-53).
19. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32: 365-72.
20. Rauch B, Schiele R. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152-9.