

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiology

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Длинноцепочечные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) —эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) обладают рядом важных биологических эффектов, которые могут быть использованы в кардиологии. Потребление длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в дозах 3-4 г/сут. и выше приводит к снижению гипертриглицеридемии, тромбогенеза, воспалительных и иммунных процессов, тонуса сосудов. Свободные ЭПК и ДГК являются структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют — ингибируют функции трансмембранных ионных каналов, оказывая антиаритмогенное действие, повышая вариабельность сердечного ритма. В исследовании GISSI — Prevenzione trial у пациентов, принимающих ω -3 ПНЖК, суммарный показатель, включающий смертность от всех причин, а также несмертельные инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты (МИ), оказался ниже, чем в группе плацебо на 15-16% ($P=0,02$), а риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний плюс несмертельные ИМ и МИ ниже, чем в группе плацебо на 20-21% ($P=0,006$). Наибольшим было уменьшение риска внезапной смерти — 45% ($P=0,0006$), которое проявлялось уже через 4 месяца лечения.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, Омакор.

Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA): eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) - have some important biological effects that can be used in cardiology. Long-chain omega-3 PUFA intake, in the dose of 3-4 g/d and more, decrease hypertriglyceridemia, thrombogenesis, inflammatory and immune processes, and vascular tonus. Free EPA and DHA act as structural components of cell membranes; they modify —inhibit trans-membrane ion channels; demonstrate antiarrhythmic effects; increase heart rate variability. In GISSI-Prevenzione study, among patients taking omega-3 PUFA, the incidence of combined end-point (total mortality, nonfatal myocardial infarction (MI), and stroke (S)) was lower than that in placebo group, by 15-16% ($P=0.02$). Cardiovascular death risk, plus nonfatal MI and S risk, was also lower, comparing to placebo group (-20-21%; $P=0.006$). The risk reduction was maximal (-45%; $P=0.0006$) for sudden death; its risk was decreased as early as after 4 months of treatment.

Key words: Omega-3 polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, Omacor.

Обычно в организме человека жирные кислоты (ЖК) состоят из цепи углеродных атомов (С) в количестве ≥ 16 . Они могут находиться в свободном состоянии — малые количества в клетках и тканях, в плазме крови в комплексе с альбумином, или входить в состав липидов (Л): триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ), эфиров холестерина (ЭХС), образуя эфирную связь с их спиртовыми группами.

Эти Л выполняют в организме жизненно важные функции: ТГ являются самым богатым источником энергии, а в жировой ткани — формой запаса и хранения энергии; ФЛ — основной компонент всех клеточных мембран; ЭХС — форма запаса в клетках ХС. Свободный ХС при необходимости освобождается из ЭХС, входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза стероидных гормонов,



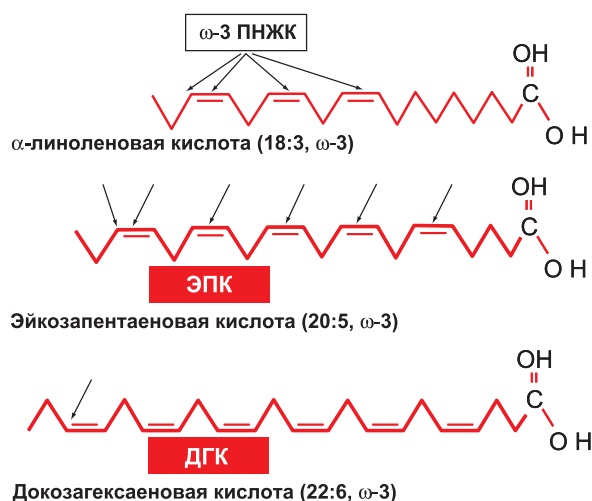
Рис. 2 Виды жирных кислот

желчных кислот. Транспорт Л в водных средах организма, прежде всего в плазме крови, осуществляется белково-липидными комплексами — липопroteидами (ЛП): хиломикроны (ХМ) осуществляют транспорт экзогенных Л, которые абсорбировались энтероцитами из кишечника; липопroteиды низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) транспортируют эндогенные Л: ЛНП преимущественно ЭХС, ЛОНП — в основном ТГ из печени в периферические ткани; липопroteиды высокой плотности (ЛВП) транспортируют ХС, преимущественно в форме ЭХС, из тканей в печень, где ХС катаболизирует до желчных кислот. Свойства и участие в метаболизме указанных Л и ЛП во многом зависят от структуры и качеств входящих в их состав ЖК.

На рисунке 1 отражены основные представители каждого вида ЖК. В насыщенных ЖК (НЖК) все атомы углерода соединены одинарными ковалентными связями, остальные 2 связи замещены атомами водорода; мононенасыщенные ЖК (МНЖК) имеют одну двойную связь, а полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) несколько двойных связей. ПНЖК различаются по месту расположения первой двойной связи от концевой метильной группы и обозначаются как ω -3 или n-3 (двойная связь у 3-го атома углерода) и как ω -6 или n-6 (двойная связь у 6-го атома углерода).

Внимание исследователей к жирнокислотному составу потребляемого с пищей жира было впервые привлечено в середине 70-х годов прошлого века, когда в эпидемиологических исследованиях была показана низкая распространенность заболеваний, связанных с атеросклерозом, у эскимосов Гренландии и в 10 раз меньшая их смертность от инфаркта миокарда (ИМ), чем у жителей Дании и Северной Америки, несмотря на то, что потребление жира и ХС у всех этих популяций было одинаково высоким

[1]. Разница была в составе ЖК [2]. У датчан потребление НЖК и ω -6 ПНЖК было в 2 раза выше, чем у эскимосов. Эскимосы потребляли в 5-10 раз больше длинноцепочечных ω -3 ПНЖК: эйкозапентаеновой (ЭПК: C20:5 ω -3) и докозагексаеновой (ДГК; C22:6 ω -3) (рисунок 2). Этими ПНЖК богат планктон, которым питаются рыбы, а те являются кормом морских животных — основным продуктом питания эскимосов. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования подтвердили потенциально антиатерогенный эффект ω -3 ПНЖК [3].

Рис. 3 Химический состав ω -3 ПНЖК

Ряд ПНЖК не могут быть синтезированы в организме человека. Основная ω -6 ПНЖК растительных жиров (подсолнечного, кукурузного, соевого масел) — линолевая кислота (C18:2 ω -6) является незаменимой. В организме человека она подвергается пролонгации (удлинению) и десатурации (уменьшению количества насыщенных связей)



Рис. 3 Конкуренция ЭПК с АК в образовании простагландинов и лейкотриенов

с образованием арахидоновой кислоты (АК; C20:4 ω-6). АК с участием ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы дает начало образованию тромбоксана A₂ (TX A₂), простагландинов (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂) и лейкотриенов серии 4, которые играют важную биологическую роль регуляторов тромбообразования и воспаления, усугубляя эти процессы (рисунок 3).

Другой незаменимой для организма человека ПНЖК является α-линоленовая кислота (C18:3 ω-3). Она образуется в зеленых листьях и водорослях из линолевой кислоты (C18:2 ω-6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла содержат значительные количества α-линоленовой кислоты. В организме животных и человека α-линоленовая кислота (C18:3 ω-3) может превращаться в длинноцепочечные ω-3 ПНЖК: ЭПК (C20:5 ω-3) и ДГК (C22:6 ω-3), большая роль которых в регуляции уровня Л, тромбообразовании, вазодилатации, воспаления хорошо известна. ЭПК и ДГК содержатся в большом количестве в планктоне и, соответственно, в рыбе и мясе морских животных, питающихся зоопланктоном и рыбой. Некоторые наземные растения: мхи, лишайники (ягель) и папоротники содержат ω-3 ПНЖК, включая ЭПК и ДГК; эти длинноцепочечные ЖК содержатся и в мясе диких животных, поедающих такие растения [4]. Синтез длинноцепочечных ω-3 ПНЖК у человека происходит очень медленно [4], а при старении и некоторых болезнях полностью теряется способность синтезировать ЭПК и ДГК из α-линоленовой кислоты (C18:3 ω-3), потребляемой с пищей. Необходимо учитывать, что ω-3 и ω-6 ПНЖК конкурируют в реакциях за ферменты: десатуразы и элонгазы [5]. Поэтому значительное количество ω-6 ПНЖК, потребляемых с растительными маслами, нарушает образование ЭПК и ДПК из α-линоленовой кислоты.

Влияние ω-3 ПНЖК на липиды плазмы крови.

В эпидемиологических исследованиях с участием гренландских эскимосов [2] было обнаружено достоверно более низкое содержание ХС ЛНП и более высокий уровень ХС ЛВП, чем у жителей Дании того же пола и возраста. В ряде исследова-

ний, начиная с 1985г [3,6] было показано, что прием рыбьего жира снижает гиперлипидемию преимущественно за счет уровня ТГ и, соответственно, ХС ЛОНП. При исходно высоком содержании ТГ это сопровождается снижением ХС ЛНП, что вполне объяснимо, т.к. ЛОНП являются предшественниками ЛНП.

Несколько механизмов лежат в основе снижения уровней ТГ и ЛОНП в плазме крови. Во-первых, ω-3 ПНЖК, содержащиеся в рыбьем жире, уменьшают синтез в печени ТГ и аполипопротеина (апо) В, что было показано у человека и в эксперименте на перфузируемой печени крыс, а также на изолированных гепатоцитах [3]. Во-вторых, ω-3 ПНЖК увеличивают удаление из кровотока ЛОНП печенью и периферическими тканями; в-третьих, увеличивают экскрецию желчных кислот — продуктов катаболизма ХС с кишечным содержимым [3]. Что касается ЛНП, то в литературе имеются противоречивые данные об эффектах ω-3 ПНЖК рыбьего жира на содержание в плазме крови ХС ЛНП и их основного белка — апо В [3,7,8]. Возможно, это связано как с исходным уровнем ХС ЛОНП, так и с влиянием различных используемых дозировок ω-3 ПНЖК от 4 г до 30 г в рыбьем жире, которого для обеспечения больших доз ω-3 ПНЖК требуется значительное количество, что увеличивает потребление общего жира.

Влияние ω-3 ПНЖК на метаболизм и функцию эйкозаноидов и лейкотриенов. При потреблении ω-3 ЭПК и ДГК они конкурируют с АК в ряде метаболических превращений эйкозаноидов (рисунок 3) [9]:

- ингибируют синтез АК из линолевой кислоты;
- конкурируют с АК за замещение молекулы ПНЖК во 2 позиции ФЛ клеточных мембран;
- конкурируют с АК как субстрат реакции с участием фермента циклооксигеназы, ингибируя продукцию тромбоцитами тромбогенного TX A₂, а вместо него продуцируется физиологически неактивный TX A₃; это способствует меньшей агрегации тромбоцитов;
- в эндотелиальных клетках не снижается продукция простагличина — простагландина I₂

(PGI₂), способствующего вазодилатации, но в дополнение к нему из ЭПК синтезируется PGI₃, который также содействует вазодилатации. Результатом изменения баланса между АК и ω-3 ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Превращения ω-3 ПНЖК с участием 5-липоксигеназы вливаются в состав другого класса эйкозаноидов, лейкотриенов — модуляторов воспаления. АК в составе ФЛ клеточных мембран является предшественником лейкотриенов серии 4, которые служат мощными хемоаттрактантами циркулирующих в кровотоке лейкоцитов и моноцитов. Лейкотриены серии 4 в сосудистой стенке способствуют воспалительным и иммунным реакциям. ЭПК вытесняет АК из ФЛ клеточных мембран сосудистой стенки и ингибирует продукцию лейкотриена В4. Из ЭПК образуется небольшое количество лейкотриена В5, который менее активен, чем В4, и конкурирует с ним за связывание с рецепторами, приводя таким образом к противовоспалительному эффекту [3].

Описан ряд других антиатеротромбогенных эффектов ω-3 ПНЖК [3]:

- увеличение фибринолитической активности вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора;
- умеренное снижение артериального давления при мягкой артериальной гипертензии;
- снижение вазоспастического ответа на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина;
- увеличение эндотелий-зависимой релаксации коронарных артерий в ответ на действие брадикинина, серотонина, аденозин дифосфата и тромбина.

В литературе накоплены данные, позволяющие считать, что ЭПК и ДГК, входящие в структуру ФЛ клеточных мембран, влияют на биофизические свойства мембран, изменяют их проницаемость и модифицируют функции мембранно-связанных белков — рецепторов, транспортных белков и ферментов, посредством изменения микроокружения действия этих белков. Однако более поздние исследования [10] показали, что свободные, т.е. не связанные в структуре ФЛ, ЭПК и ДГК, расположенные в непосредственной близости к белкам клеточных мембран, могут изменять их функцию, например, структуру и функцию ионных каналов.

В конце 80-х годов прошлого века в экспериментах на крысах, которым накладывалась лигатура на коронарную артерию с целью вызвать ИМ, было отмечено, что у тех крыс, которые потребляли с кормом рыбий жир, была достоверно снижена частота вентрикулярных аритмий и смертей по сравнению с животными, получавшими насыщенные жиры [3].

В ряде исследований, проведенных на случайных выборках популяций населения различных регионов мира в конце 80-90-х годов прошлого века, было продемонстрировано, что повышенное потребление рыбы сопряжено с более низкой смертностью от коронарной болезни сердца (КБС) и острых эпизодов цереброваскулярной болезни. Было показано, что потребление, как минимум, 35 г рыбы в день сопряжено с 50% снижением смертности от КБС [3,11]. Повышенное потребление рыбы снижает общую смертность от всех причин. Однако существовали разные точки зрения на то, действительно ли длинноцепочечные ω-3 ПНЖК — ЭПК и ДГК, имеют решающее значение в снижении смертности при повышенном потреблении рыбы.

При использовании ω-3 ПНЖК в кардиологии для коррекции различных атерогенных и тромбогенных нарушений встает вопрос об их источниках и дозировках. При использовании рыбьего жира в качестве источника ЭПК и ДГК надо учитывать, что рыбий жир помимо ЭПК и ДГК содержит много ω-6 ПНЖК, которые могут конкурировать с ω-3 ПНЖК в метаболических реакциях и значительно нивелировать положительные эффекты последних. В исследованиях на группах людей было обнаружено, что длительное потребление малых доз ω-3 ПНЖК (0,5-3,0 г/сут) оказывает действие, близкое к таковому при коротких курсах приема их высоких доз (> 4 г/сут) [9,12].

Капсулированные формы рыбьего жира, имеющиеся в аптечной продаже, содержат в 1 мл от 0,3 до 0,5 г ω-3 ПНЖК. Пищевые добавки из масла печени трески содержат около 20% ω-3 ПНЖК. Но в них содержатся значительные количества витаминов А и Д, поэтому число принимаемых в день капсул с такими добавками следует ограничить, чтобы избежать передозировки этих витаминов.

Потребление большого количества капсул с рыбьим жиром, чтобы добиться приема требуемых количеств ω-3 ПНЖК, увеличивает общее количество потребляемых жиров, особенно полиненасыщенных. А все ПНЖК подвержены процессу перекисления, и при недостатке естественных антиоксидантов это ведет к образованию свободных радикалов со сдвигами в сторону повышения атерогенности и канцерогенеза. Поэтому необходимым является наличие в препаратах, содержащих ПНЖК, антиоксидантов в физиологических дозах. В естественных условиях такими антиоксидантами служат витамины Е и С, которые содержатся в рыбе и морепродуктах. В длительных — 25-летних наблюдениях за большими контингентами людей, потреблявших в пищу повышенные количества рыбы, не наблюдалось роста заболеваемости или смертности от онкологических заболеваний при снижении смертности от КБС [13]. Соответствующие этому результаты были получены в экспериментах на животных.

Омакор® —концентрированный препарат высокоочищенных ω -3 ПНЖК с высоким содержанием ЭПК и ДГК

Омакор® (Солвей Фарма, Германия) — первый и единственный в мире препарат, содержащий в 1-граммовой капсуле 90% высокоочищенных и концентрированных ω -3 ПНЖК. Почти все ПНЖК Омакора® (84%) представлены ЭПК и ДГК. Ранее полученные данные о влиянии ω -3 ПНЖК на биологические регуляторы сердечно-сосудистой системы дали основания провести многоцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование влияния препарата Омакор® на общую смертность и внезапную смерть (ВС) у пациентов, перенесших сравнительно недавно (≤ 3 месяца назад) острый ИМ: GISSI-Prevenzione trial (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopzavvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione) [14,15]. Пациенты принимали также медикаментозное лечение, стандартное для больных, перенесших ИМ. Им была рекомендована диета Средиземноморского типа с высоким содержанием фруктов, рыбы, клетчатки и с относительно низким содержанием насыщенных жиров [14].

Общее количество включенных в исследование в 172 центрах составило 11 323 человека. Они были рандомизированы на 4 группы, примерно по 2800 человек в каждой, которые получали, соответственно:

- I-ая — высокоочищенные ω -3 ПНЖК —одна (1г) капсула/сут., включая 84% ЭПК и ДГК (Омакор®);
- II-ая — витамин Е (α -токоферол) в дозе 300 мг/сут.;
- III-ья — препарат высокоочищенных ω -3 ПНЖК (Омакор®) + витамин Е;
- IV-ая (контрольная) —стандартное лечение после ИМ.

Продолжительность лечения составила в среднем 3,5 года. Стандартное лечение включало антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, лекарства, снижающие ХС плазмы крови. В начале исследования его использовали 5% участников исследования, к концу — 46% в связи с расширившимся применением в общей практике ингибиторов синтеза ХС — статинов. В исследовании учитывались 2 первичные конечные точки: суммарная смертность от всех причин, несмертельные ИМ и мозговой инсульт (МИ); суммарная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), несмертельные ИМ и МИ.

Значимое влияние на первичные точки было обнаружено только в группах пациентов, принимавших высокоочищенные ω -3 ПНЖК. В этих двух группах без и в сочетании с витамином Е снижение риска смертности от всех причин, несмертельных ИМ и МИ составило 15-16% ($P=0,02$), а снижение риска смертности от ССЗ плюс несмертельные ИМ

и МИ — 20-21% ($P=0,006$) по сравнению с контрольной группой.

Витамин Е не оказывал эффекта ни на одну из используемых первичных точек, что согласуется с результатами других крупных исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [16], HPS (Heart Protection Study) [17].

Наибольшим было снижение риска ВС — 45% ($P=0,0006$). Достоверное и выраженное снижение риска ВС наблюдалось уже через 4 месяца от начала лечения Омакором® ($P=0,048$). Во время проведения исследования GISSI была выявлена высокая толерантность к препарату высокоочищенных ω -3 ПНЖК. Желудочно-кишечный дискомфорт и тошнота в большинстве случаев были слабо выражены и проходили без вмешательства. К концу исследования из-за побочных эффектов, связанных с приемом препарата ω -3 ПНЖК, выбыли 3,8% пациентов. Количество смертей от неССЗ было сходным в группах, принимавших ω -3 ПНЖК и в контрольной группе.

В ранее проведенном исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) 1989 [18] с участием 2003 мужчин в возрасте < 70 лет с недавно перенесенным ИМ было продемонстрировано, что за 2 года приема ω -3 ПНЖК общая смертность снизилась на 29%. Но наиболее ранним и выраженным было снижение количества ВС, что соответствует результатам GISSI [14,15].

В ряде работ при изучении взаимосвязи между потреблением с пищей ω -3 ПНЖК и ССЗ, проведенных в разных когортах населения, было обнаружено их значимое участие в профилактике ВС [19-21].

В докладе Группы экспертов по внезапной сердечной смерти Европейского Общества кардиологов [22] был опубликован анализ исследований, на основании которого сделано заключение, что среди других лечебных воздействий, используемых после ИМ, наименьший относительный риск ВС —0,70-0,71, достигается при применении блокаторов рецепторов альдостерона, статинов и ω -3 ПНЖК. Из результатов исследования GISSI следовало, что эффективность ω -3 ПНЖК в снижении ВС не зависела от их корригирующего воздействия на уровень ЛП, т.к. требуемая для гиполипидемического эффекта доза ω -3 ПНЖК ≥ 4 г/сут, не использовалась в исследовании GISSI.

В настоящее время известно, что ω -3 ПНЖК — ЭПК и ДГК, защищают кардиомиоциты от участия в зарождении и распространении желудочковой тахикардии, которая может привести к остановке сердца и ВС. Этот защитный эффект ω -3 ПНЖК зависит от уникальной их способности стабилизировать электрически сократительную функцию миокарда [23], иными словами, ω -3 ПНЖК уменьшают чувствительность миокарда к аритмогенным влияниям на клеточном уровне.

К хорошо изученным эффектам ω -3 ПНЖК

относятся множественные свойства, которые могут быть полезны для вторичной профилактики острых сердечных эпизодов, включая ингибирование продукции TX A_2 и лейкотриена B_4 . Это уменьшает процесс образования тромбов, развитие воспалительного процесса, вовлеченного в разрыв бляшки, экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и хемотаксис лейкоцитов [24]. Однако, все эти эффекты ω -3 ПНЖК были связаны с дозами большими, чем использованы в GISSI – Prevenzione trial (1 г/сут.). Именно в этой дозе наблюдался антиаритмогенный эффект ω -3 ПНЖК, вероятно, возникший вследствие снижения склонности к развитию аритмий в пораженном ИМ сердце, что является частой причиной ВС. Многочисленные и углубленные исследования электрофизиологических эффектов ω -3 ПНЖК приводят к заключению, что они имеют специфические антиаритмогенные свойства [10,24,25].

Результаты проведенных исследований позволяют прийти к следующему заключению: антиаритмогенное действие ω -3 ПНЖК проявляют в форме свободных ЖК [10,25]; оно не влияет на размер пораженной ИМ зоны; это действие осуществляется благодаря специфическому ингибированию трансмембранных ионных каналов, другие ЖК таким эффектом не обладают; в основном ω -3 ПНЖК влияют на натриевые каналы, но калиевые и кальциевые каналы могут быть также местом действия ω -3 ПНЖК [10].

Первичный эффект ω -3 ПНЖК на мембранный канал заключается в продлении его инактивированного состояния. А после экспозиции ω -3 ПНЖК с кардиомиоцитом увеличивается порог деполяризации. Возможно, это достигается расположением молекулы ω -3 ПНЖК на ключевом месте, соседствующем с трансмембранным каналом. Предполагается, что ориентация ω -3 ПНЖК в клеточной мембране такова, что отрицательно заряженный карбоксильный конец ее молекулы находится вблизи положительно заряженной области α -субъединицы ионного канала [23]. Участие ФЛ окружения в инактивации ионного канала в клеточной мембране исключается, поскольку в экспериментах *in vivo* было показано, что только очень низкое молярное отношение ω -3 ПНЖК к ФЛ ($<0,01$) ведет к электрической стабилизации мембраны [26]. Другим проявлением действия ω -3 ПНЖК является их влияние на вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Термин ВСР отражает регулярные, повторяющиеся флюктуации на электрокардиограмме, которые могут быть качественно описаны и выражены в известных общепринятых параметрах [27]. Низкая или сниженная ВСР ассоциирована с плохим прогнозом и повышенным риском ВС. Ряд иссле-

дований показал, что парэнтеральное назначение ω -3 ПНЖК положительно повышает ВСР [24]. Это может быть одним из физиологических механизмов снижения ВС при применении ω -3 ПНЖК у больных, недавно перенесших ИМ.

Таким образом, можно заключить, что метаболические эффекты ω -3 ПНЖК в кардиологии зависят от их дозы.

В дозе 2-4 г/сут. длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) через модуляцию системы простаноидов и лейкотриенов оказывают положительное действие на тромбогенез, иммунные процессы, воспаление, тонус сосудов; через влияние на синтез ТГ в печени снижают гипертриглицеридемию.

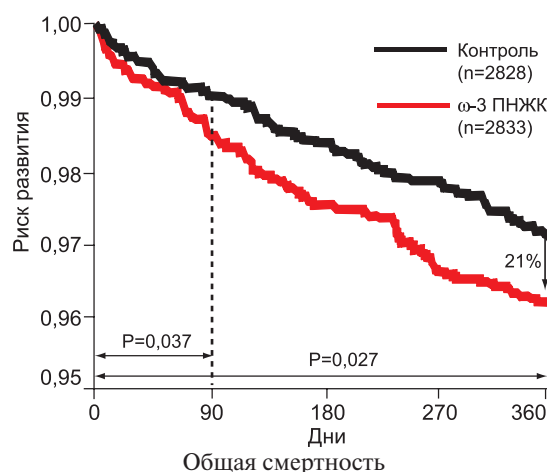


Рис 4 Влияние ω -3 ПНЖК (Омакор®) на общую смертность после перенесенного ИМ (GISSI – Prevenzione Trial, 2002) [15]

Таблица 1

Высоко очищенные ω -3 ПНЖК – Омакор® (1 г/сут.) снижали риск смертности

Причина	Снижение риска смертности
от все причины	на 21%
от ССЗ	на 30%
сердечную смертность	на 35%
коронарную смертность	на 32%
ВС	на 45%

В дозе 1 г/сут. длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) встраиваются в мембраны кардиомиоцитов и через изменение структуры и функций ионных каналов оказывают антиаритмогенное действие, снижая смертность как общую (рисунок 4), так и от ССЗ, и, прежде всего ВС (таблица 1) у больных, перенесших ИМ.

Литература

1. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavic district Greenland: incidence of some chronic disease 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
2. Dyeberg J, Band HO, Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Grenland Eskumos. *Am Clin-Nutr* 1975; 28: 958-66.
3. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318(9): 549-57.
4. Tinoco J. Dietary requirements and functions of α -linolenic acid in animals. *Prog Lipid Res* 1982; 21: 1-45.
5. Holman RT. Nutritional and metabolic interrelationships between fatty acids. *Fed Proc* 1964; 23: 1062-7.
6. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
7. Sullivan DR, Sanders TA, Trayner IM, et al. Paradoxical elevation of LDL apoprotein B levels in hypertriglyceridaemic patients and normal subjects ingesting fish oil. *Atherosclerosis* 1986; 61: 129-34.
8. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
9. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long term effects of dietary marine ω -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626-31.
10. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na^+ channels by directly binding of the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3542-6.
11. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease (Zutphen dietary study). *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
12. Knapp HR, Reily JA, Alessandrini P, et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 937-42.
13. Shekele RB, Missel LV, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820-4.
14. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 384: 447-55.
15. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105(16): 1897-902.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
18. 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 (DABT). *Lancet* 1989; 8666: 757-61.
19. Hu EB, Bronner L, Willet WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287(14): 1815-21.
20. Albert CM, Campos H, Stamper MJ, et al. Blood PUFAs and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
21. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3-polyunsaturated fatty acids and risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
22. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
23. Rosenberg TH. Fish food to calm the heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 1102-3.
24. Rupp H, Verboom C-N, Jäger B. Saving lives post MI: highly purified omega-3 PUFA for prevention of sudden death. *I Clin and Basic Cardiology* 2002; 5: 209-11.
25. Weylandt KH, Kang JX, Leaf A. Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free fatty acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996; 31: 977-82.
26. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membrane. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-51.
27. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.

Поступила 08/06-2005