

ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике

Ю.А. Карпов

Прогностически значимые эффекты ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот (ω_3 -ПНЖК) указывают на важность их применения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время получены подтверждения многообразия свойств ω_3 -ПНЖК. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что применение ω_3 -ПНЖК предотвращает развитие жизнеугрожающих аритмий у больных, перенесших инфаркт миокарда, значительно снижая риск внезапной смерти у этой категории пациентов. Длительное применение ω_3 -ПНЖК у больных с хронической сердечной недостаточностью приводит к снижению числа госпитализаций и смертности. Отмечены эффекты ω_3 -ПНЖК, указывающие на возможность патогенетического воздействия при хронической сердечной недостаточности. Омакор на сегодняшний день является единственным высокоочищенным, высококонцентрированным препаратом ω_3 -ПНЖК, продемонстрировавшим свои свойства в многоцентровых клинических исследованиях.

Ключевые слова: ω_3 -ПНЖК, дислипидемия, гиперхолестеринемия, триглицеридемия, ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть, инфаркт миокарда, желудочковая экстрасистолия, хроническая сердечная недостаточность.

Дислипидемии и ω_3 -ПНЖК

Роль дислипидемий в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время не подвергается сомнению. Нарушения липидного обмена являются ведущим фактором риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний. В масштабных эпидемиологических исследованиях была выявлена отчетливая связь между повышенным содержанием липидов в крови и уровнем смертности от ССЗ. Многочисленные исследования, проводимые в течение длительного времени, были направлены на то, чтобы использовать максимально эффективные механизмы коррекции дислипидемий. Большое внимание уделяется использованию в кардиологической практике препаратов ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот (ω_3 -ПНЖК). На сегодняшний день получено большое количество доказательств эффективности ω_3 -ПНЖК в профилактике и лечении атеросклероза и связанных с ним ССЗ [1].

ω_3 -ПНЖК – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. Хотя ω_3 -ПНЖК практически не синтезируются клетками организма человека, они выполняют в нем множество важнейших физиологических функций [2].

После всасывания ω_3 -ПНЖК транспортируются в печень, где включаются в состав липопротеидов разных категорий, а затем направляются к периферическим запасам липидов. Из ω_3 -ПНЖК синтезируются тканевые гормоны, так называемые эйкозаноиды – простагландины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены, регулирую-

щие местные клеточные и тканевые функции, включая воспалительные реакции, функционирование тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, сужение и расширение сосудов [3].

Эффекты ω_3 -ПНЖК

Активируя пероксисомы β -окисления жирных кислот, ω_3 -ПНЖК способствуют уменьшению количества свободных жирных кислот, предназначенных для синтеза триглицеридов (ТГ), в результате чего подавляется синтез аполиipoproteидов и ТГ в печени. Кроме того, активируется выведение липопротеидов очень низкой плотности печенью и периферическими тканями из кровотока, увеличивается экскреция желчных кислот через кишечник [4].

Помимо влияния на липидный обмен ω_3 -ПНЖК способны препятствовать развитию воспаления, образованию тромбов, возникновению нарушений сердечного ритма, так как механизмы действия ω_3 -ПНЖК включают уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1, стимуляцию расслабления эндотелиальных клеток стенок сосудов, уменьшение агрегации эритроцитов [5].

ω_3 -ПНЖК являются компонентами клеточных мембран кардиомиоцитов и входят в состав ионных каналов, обеспечивающих трансмембранный перенос ионов кальция и натрия. Благодаря улучшению транспорта ключевых микроэлементов с помощью эссенциальных кислот нормализуется электрическая активность сердца, уменьшается частота аритмий, улучшается сократительная способность миокарда. ω_3 -ПНЖК могут увеличивать вариабельность сердечного ритма, что способствует большей выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [6].

За счет уменьшения синтеза тромбоксана A_2 ω_3 -ПНЖК снижают активность свертывающей системы крови, а зна-

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

чит, уменьшается вероятность тромбообразования и, соответственно, снижается суммарный риск острых коронарных событий [7].

Широкий спектр механизмов действия обеспечивает клинико-фармакологические эффекты ω_3 -ПНЖК: гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, антитромбогенный, антиаритмический, вазодилатирующий, гипотензивный, противовоспалительный, кардиопротективный [8].

Применение ω_3 -ПНЖК в клинической практике

Клиническая эффективность ω_3 -ПНЖК для первичной и вторичной профилактики ССЗ оценивалась во многих исследованиях, была выявлена четкая связь между уровнем поступления ω_3 -ПНЖК в организм человека и снижением заболеваемости и смертности от ССЗ [9].

В клинико-эпидемиологических исследованиях по оценке влияния ω_3 -ПНЖК на уровень смертности от ССЗ было отмечено более значительное снижение смертности среди мужчин и женщин, регулярно употреблявших ω_3 -ПНЖК [10].

В результате 25-летнего наблюдения за мужчинами ($n = 1931$), не имевшими на момент включения в исследование клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), было установлено, что у принимавших ω_3 -ПНЖК мужчин имел место более низкий уровень заболеваемости и смертности от ИБС (на 11%), чем у мужчин, не получавших ω_3 -ПНЖК [11].

На протяжении 5 лет в Японии наблюдали пациентов с диагностированной дислипидемией, получавших гипохолестеринемическую терапию. В это исследование было включено 18645 пациентов с гиперхолестеринемией, среди которых у 3664 пациентов в анамнезе имелось указание на ИБС, у 14981 пациента с выявленной дислипидемией проявлений ИБС не было. Пациентов разделили на две группы: 1-я группа получала ω_3 -ПНЖК в комбинации со статинами, 2-я группа – только статины. К моменту завершения исследования частота основных коронарных событий в 1-й группе составила 2,8%, во 2-й – 3,5%, что соответствовало снижению риска развития острых коронарных событий у больных 1-й группы на 19% ($p = 0,01$). У пациентов 1-й группы снижение частоты случаев нестабильной стенокардии составило 24%. Кроме того, в этой группе отмечалось статистически значимо меньшее количество случаев нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, операций коронарного стентирования и аортокоронарного шунтирования. Частота “коронарной” смертности и случаев фатального ИМ также была меньше в 1-й группе, но разница не достигала статистической значимости. В обеих группах отмечалось существенное снижение содержания в крови холестерина и липопротеидов низкой плотности – на 19 и 25% соответственно. Снижение уровня ТГ было особенно значимым в группе, получавшей комбинированную тера-

пию (статины + ω_3 -ПНЖК), в сравнении с группой, получавшей только статины [12].

При оценке антиатеросклеротической эффективности терапии ω_3 -ПНЖК с использованием коронарографии (223 человека) было установлено, что прием ω_3 -ПНЖК в сравнении с плацебо обеспечивал достоверное торможение развития атеросклероза и способствовал уменьшению уже имевшихся поражений [13].

Эффективность ω_3 -ПНЖК во вторичной профилактике ИБС также отчетливо продемонстрирована в эпидемиологических и клинических исследованиях [14]. В 1989 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке роли диеты в предотвращении повторного ИМ. Исследование, продолжавшееся 2 года, включало 2033 пациента, перенесших ИМ. В зависимости от рекомендованной диеты были выделены три группы: 1-я группа находилась на диете, включающей жирную пищу, 2-я – получала пищу, богатую клетчаткой, и 3-я – жирные сорта рыбы 2 раза в неделю. Следует отметить, что в 3-й группе случаи нефатального ИМ встречались несколько чаще. К концу исследования только в 3-й группе пациентов, употреблявших жирные сорта рыбы, наблюдалось снижение летальности на 29%, что, по мнению исследователей, было связано с уменьшением риска “аритмической” смерти. Эти данные еще раз подтверждают антиаритмический и антитромботический эффекты ω_3 -ПНЖК, содержащихся в жирных сортах рыбы. Значительного влияния ω_3 -ПНЖК на уровень холестерина в этом исследовании выявлено не было [15].

В масштабных эпидемиологических исследованиях (Shekelle R.B., Dyerberg J.) была установлена четкая обратная зависимость между приемом ω_3 -ПНЖК, распространенностью ИБС и смертностью вследствие ИБС. По мнению исследователей, крайне низкий уровень распространенности ССЗ (атеросклероза, ИБС, гипертонической болезни) у жителей Гренландии связан с потреблением большого количества ω_3 -ПНЖК. Этот вывод подтверждают и результаты эпидемиологических исследований, проведенных среди населения прибрежных районов Японии, Нидерландов и других стран: у жителей Японии и Гренландии регистрируется низкий уровень заболеваемости ИБС – 3,5% [16].

В 14-летнем исследовании, включавшем 80 тыс. американок среднего возраста, было отмечено, что у женщин, принимавших ω_3 -ПНЖК 2–3 раза в неделю, инсульт развивался почти в 2 раза реже, чем у женщин, не принимавших ω_3 -ПНЖК [17].

В рамках исследования DART (Diet and Reinfarction) у мужчин, перенесших ИМ и получавших ω_3 -ПНЖК в виде рыбьего жира в дозе 500–800 мг/сут, было выявлено снижение уровня смертности, связанной с ССЗ, на 62%, а также уменьшение общей смертности на 56% [18].

В исследовании D.S. Siscovick et al. отмечена обратная зависимость между употреблением ω_3 -ПНЖК и частотой

внезапной смерти. Полученные данные свидетельствуют о способности ω_3 -ПНЖК оказывать антиаритмический эффект [19].

В 2013 г. исследование протективных свойств ω_3 -ПНЖК проводилось также в метаанализе, включавшем 11 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых изучались свойства ω_3 -ПНЖК у больных ССЗ. Два независимых эксперта, рассматривавшие результаты метаанализа, указали, что в него вошли исследования, в которых не было явной гетерогенности больных и не отмечалось эффектов селективного влияния других принимаемых препаратов. Метаанализ объединил 15348 больных ССЗ, из которых 7694 получали ω_3 -ПНЖК в дозе не менее 1 г/сут не менее года, 7654 пациента составляли группу плацебо. По результатам анализа не было выявлено статистически значимых признаков влияния ω_3 -ПНЖК на общую смертность и риск развития инсульта. Были получены данные, дополнительно свидетельствующие об эффективности ω_3 -ПНЖК в предотвращении кардиальной смерти у больных ССЗ. У пациентов, принимавших ω_3 -ПНЖК, отмечалось статистически значимое снижение риска сердечной смерти – на 32%, риска развития внезапной смерти – на 35%, развития ИМ – на 25% [20].

Таким образом, учитывая данные многочисленных клинических и клинико-эпидемиологических исследований, можно сделать вывод, что назначение ω_3 -ПНЖК пациентам с ИБС способствует снижению частоты нефатального ИМ и внезапной смерти [21].

Механизмы действия ω_3 -ПНЖК

Механизмы, обуславливающие широкий спектр положительных клинических эффектов ω_3 -ПНЖК, довольно сложные. Результаты клинических исследований определенно подтверждают влияние ω_3 -ПНЖК на уровень липидов, реологические свойства крови – тромбоцитарный фактор роста, агрегацию тромбоцитов, угнетение экспрессии адгезивных молекул, а также на эндотелий сосудов – эндотелийпротективный и эндотелийрелаксирующий фактор сосудистой стенки [22].

В популяционных исследованиях было выявлено снижение риска развития ишемического инсульта у больных артериальной гипертонией при назначении ω_3 -ПНЖК. Этот эффект обусловлен широким спектром действия ω_3 -ПНЖК: способностью устранять эндотелиальную дисфункцию, улучшать за счет повышения образования оксида азота функцию эндотелия, снижать уровень липидов в крови, агрегацию тромбоцитов, активизировать синтез противовоспалительных эйкозаноидов, а также стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Гипотензивное действие ω_3 -ПНЖК более заметно при исходно высоких уровнях артериального давления, а выраженность гипотензивного эффекта зависит от дозы ω_3 -ПНЖК (уровень доказательности А) [23].

Доказано наличие прямой зависимости между дозой ω_3 -ПНЖК и уровнем ТГ в крови: чем выше получаемая доза ω_3 -ПНЖК, тем значительно снижается уровень ТГ. Существенное снижение уровня ТГ в плазме крови достигается при назначении ω_3 -ПНЖК в начальной дозировке 2 г/сут. В контролируемом исследовании по изучению показателей уровня липидов в крови у мужчин с гиперлипидемией 6-недельный прием ω_3 -ПНЖК в дозе 4 г/сут способствовал снижению уровня ТГ на 20% [24].

Американская ассоциация кардиологов рекомендует применять ω_3 -ПНЖК у лиц, страдающих ССЗ, в дозе 1 г/сут. У больных с повышенным содержанием ТГ доза должна быть увеличена до 2–4 г/сут [25].

Важным фактором в профилактике ССЗ является способность ω_3 -ПНЖК снижать уровень С-реактивного белка и провоспалительных эйкозаноидов, уменьшая тем самым выраженность воспалительных реакций [2].

Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов, физиологичность и безопасность действия ω_3 -ПНЖК обеспечивают возможность их широкого клинического применения.

В кардиологической практике ИМ остается одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в его лечении. В когорте больных, перенесших ИМ, часто встречаются случаи внезапной смерти, имеющей аритмогенный характер. Практический опыт применения антиаритмических препаратов с профилактической целью является противоречивым, имеются данные о неоднозначном их влиянии на прогноз. Вопросы терапии больных в постинфарктном периоде заслуживают особого внимания, поскольку она может оказывать непосредственное влияние на прогноз таких больных – риск развития повторных коронарных событий, а также риск внезапной смерти [21].

Среди пациентов, перенесших ИМ, выделяются больные с наибольшим риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время врачи всего мира сходятся во мнении, что для снижения риска развития повторного ИМ и внезапной коронарной смерти следует предупреждать возникновение жизнеугрожающих аритмий с помощью воздействия на формирование аритмогенного субстрата [26].

В эксперименте ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда предотвращалось при воздействии на механизмы, приводящие к снижению гиперконтрактивности кардиомиоцитов, повышению количества митохондрией внутри клеток и сохранению нормальных конформационных свойств клеточных мембран [27].

Основные клинические эффекты ω_3 -ПНЖК в эксперименте связаны с ингибированием цикла арахидоновой кислоты, вследствие которого происходит предотвращение образования провоспалительных цитокинов, а также угнетение тромбообразования. Кроме того, показана спо-

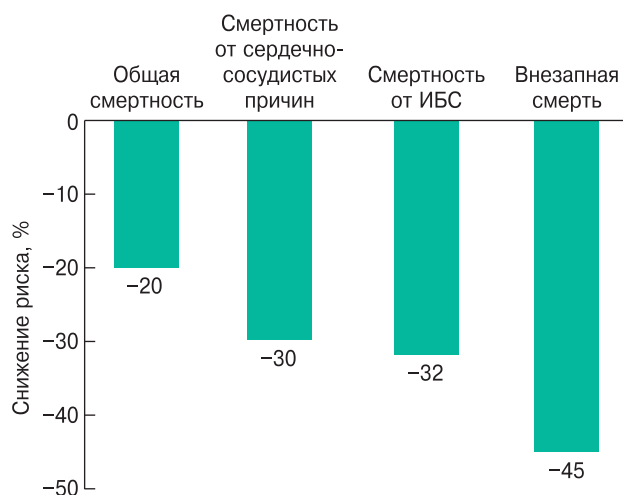


Рис. 1. Влияние Омакора на показатели смертности после перенесенного ИМ по данным исследования GISSI-Prevenzione [35].

способность ω_3 -ПНЖК снижать чувствительность тканей к действию катехоламинов в условиях стресса, что предотвращает повреждение миокарда [28].

Антиоксидантное действие ω_3 -ПНЖК реализуется путем повышения активности защитных антиоксидантных систем, в частности супероксиддисмутазы, которая защищает миокард от повреждения при оксидантном стрессе [29].

Применение ω_3 -ПНЖК в клинической практике

Наличие лекарственных препаратов, обладающих доказанной эффективностью в улучшении прогноза больных, перенесших ИМ, за счет профилактики внезапной смерти, представляет огромный практический интерес. Использование в клинической практике препаратов ω_3 -ПНЖК позволяет влиять на процесс ремоделирования левого желудочка, стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки, предотвращать прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов. Важным аспектом свойств ω_3 -ПНЖК является их способность воздействовать на миграцию и агрегацию тромбоцитов путем влияния на эндотелиальную синтетазу, сохранение активности которой имеет большое значение в предотвращении ИМ [30]. Хорошо изучен препарат Омакор, содержащий высокоочищенные ω_3 -ПНЖК в максимально эффективной концентрации. Омакор является лекарственным препаратом высокоочищенных ω_3 -ПНЖК, содержащим 90% ω_3 -ПНЖК с оптимальной пропорцией эйкозапентаеновой (46%) и докозагексаеновой (38%) кислот, что отличает его от других препаратов этой группы. Препарат зарегистрирован в 40 странах, в том числе в Евросоюзе и США, одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) в качестве лекарственного средства [31].

Высокий уровень очистки и концентрации действующих веществ препарата Омакор значительно отличает его от биологически активных добавок и лекарственных препаратов, содержащих экстракты и концентраты рыбьего жира, а также ТГ, не всегда сопоставимые по клиническим эффектам с концентрированными ω_3 -ПНЖК. Кроме основных активных составляющих – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот – Омакор содержит α -токоферол, выступающий в качестве стабилизатора двойных связей в ПНЖК [31, 32].

ω_3 -ПНЖК встраиваются в мембрану кардиомиоцитов через 72 ч после приема препарата Омакор и замещают насыщенные жирные кислоты, изменяя микровязкость мембраны и предупреждая ингибирование фермента Na^+/K^+ -АТФазы. Это приводит к ликвидации натриевой перегрузки и влечет за собой снижение транспорта кальция внутрь клетки, что способствует повышению порога фибрилляции желудочков и увеличивает вариабельность сердечного ритма [32].

Препарат Омакор подтвердил свою клиническую эффективность в крупномасштабных клинических исследованиях. В одном из крупнейших в мире многоцентровом контролируемом исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione Trial), проведенном в 1999 г. итальянской группой по изучению выживаемости после перенесенного ИМ, изучалось влияние Омакора на риск развития повторного ИМ наряду с традиционной терапией [33].

В исследование было включено 11 323 больных, наблюдавшихся в 172 центрах Италии. Все пациенты получали препараты для вторичной профилактики в соответствии со стандартными практическими рекомендациями: антитромбоцитарные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -блокаторы, статины [34].

Результаты исследования GISSI-Prevenzione свидетельствуют о значительном положительном влиянии Омакора на показатели смертности после перенесенного ИМ. На фоне применения Омакора снижение риска общей смертности составило 20%, а внезапной кардиальной смерти – 45% (рис. 1) [35].

При анализе результатов было выявлено два важных факта: выраженность положительного влияния Омакора в исследовании GISSI-Prevenzione достоверно не уменьшалась при низкой приверженности больных к соблюдению здорового питания. В то же время у пациентов, соблюдавших рекомендации по здоровому питанию, отмечалась достоверно более высокая выживаемость в течение 3,5 года наблюдения. Таким образом, Омакор оказывал положительное влияние вне зависимости от особенностей питания, при этом лучшие результаты наблюдались в группе больных с высокой приверженностью врачебным предписаниям. Положительные эффекты ω_3 -ПНЖК не уменьшались под воздействием таких неблагоприятных факторов,

как курение, артериальная гипертония или сахарный диабет (СД), и были одинаково выражены у пациентов, принимавших и не принимавших ацетилсалициловую кислоту или β -блокаторы. Важно также и то, что благоприятное влияние препарата проявлялось уже в начальный период терапии. Прием Омакора хорошо переносился пациентами, участвовавшими в исследовании GISSI-Prevenzione, единственными побочными явлениями были желудочно-кишечные расстройства. Количество случаев смерти вследствие несердечных причин было одинаковым в группе ω_3 -ПНЖК и в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного воздействия препарата на общее состояние пациентов при длительном применении высокоочищенных ω_3 -ПНЖК [21].

Чрезвычайно важен тот факт, что снижение смертности от всех причин на фоне приема препарата Омакор отмечалось вне зависимости от применения статинов, влияние которых не заменяет эффекты ω_3 -ПНЖК. В результате анализа данных 4271 больного, включенного в исследование GISSI-Prevenzione, было установлено, что снижение смертности от всех причин у больных, получавших Омакор, было сходным с таковым у больных, которые принимали статины и не получали ω_3 -ПНЖК.

Доказанное в исследовании GISSI-Prevenzione выраженное снижение смертности на фоне терапии ω_3 -ПНЖК свидетельствует о том, что прием этого препарата в течение 1 года сохранит жизнь 6 из 1000 больных, перенесших ИМ. Такой эффект сопоставим с влиянием на смертность статинов или ингибиторов АПФ при вторичной профилактике. В популяции с более высоким профилем риска, чем в исследовании GISSI-Prevenzione, число сохраненных жизней может быть даже большим [36].

Результаты GISSI-Prevenzione свидетельствуют о том, что высокоочищенные ω_3 -ПНЖК должны быть неотъемлемым компонентом лекарственной терапии у больных, перенесших ИМ. Благоприятные клинические эффекты, заключающиеся в снижении смертности от всех причин на 20%, в значительной степени обусловлены снижением риска внезапной смерти (на 45%), в отношении которой была показана устойчивость к другим лекарственным вмешательствам [37].

В пользу необходимости широкого применения ω_3 -ПНЖК с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, свидетельствуют и результаты уже упоминавшегося исследования DART, в котором приняло участие 2033 больных в возрасте до 70 лет, перенесших недавно ИМ и не страдающих СД. Через 2 года наблюдения в группе больных, употреблявших ω_3 -ПНЖК, отмечалась значительно лучшая выживаемость. Выраженность положительного эффекта, установленного в DART (снижение общей смертности на 29%), была сопоставима с результатами исследования GISSI-Prevenzione и сочеталась с быстрым эффектом в виде снижения риска внезапной смерти. При этом, как и в

исследовании GISSI-Prevenzione, не было выявлено отрицательного влияния на риск нефатальных осложнений [18, 37].

Результаты анализа данных различных подгрупп пациентов позволяют сделать заключение, что все больные, перенесшие ИМ, являются кандидатами для назначения высокоочищенных ω_3 -ПНЖК с целью улучшения прогноза [21, 36, 37].

Решающее значение в механизме улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, при лечении ω_3 -ПНЖК имеет предотвращение внезапной смерти. Обладая антиаритмогенным эффектом, ω_3 -ПНЖК снижают вероятность возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий, характеризующихся высоким риском летальных исходов. Основным для антиаритмического эффекта ω_3 -ПНЖК является взаимодействие с трансмембранными каналами для натрия, калия и кальция, в результате чего удлиняется неактивная фаза этих каналов, стабилизируется электрическая активность кардиомиоцитов [38].

Концентрация ω_3 -ПНЖК в крови (преимущественно в мембранах эритроцитов) составляет приблизительно 3,5%. Сокращение частоты случаев внезапной смерти, обусловленное приемом высокоочищенных ω_3 -ПНЖК, происходит при увеличении содержания основных ω_3 -ПНЖК в крови до 6% и более, что может быть достигнуто при приеме препарата Омакор в дозе 1 г/сут, применявшейся в исследовании GISSI-Prevenzione [34, 38].

Применение ω_3 -ПНЖК с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, одобрено в рекомендациях по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST, разработанной рабочей группой Европейского общества кардиологов [39]. Кроме того, применение ω_3 -ПНЖК после перенесенного ИМ является оправданным и с точки зрения фармакоэкономики и доступности для пациентов [21, 33].

Данные, полученные в исследовании GISSI-Prevenzione, позволили задуматься о возможностях использования ω_3 -ПНЖК у такой большой группы кардиологических больных, как пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Несмотря на современные достижения в лечении, прогноз для этих больных до настоящего времени остается неблагоприятным. Практически половина случаев летальных исходов в этой группе больных связана с внезапной сердечной смертью на фоне развития жизнеугрожающих аритмий [33, 35].

У больных с сердечной недостаточностью отмечается повышение в кардиомиоцитах уровня ионов натрия, что способствует активации натриево-кальциевого обмена. В результате происходит накопление внутриклеточного кальция, который запускает целый ряд неблагоприятных механизмов: снижает чувствительность миофибрилл к кальцию и уменьшает сократимость миокарда, изменяет потенциал действия, способствует соединительнотканной пролиферации, увеличивая склонность к развитию аритмий [37].

Клиническая эффективность препарата Омакор в сравнении с плацебо по данным исследования GISSI-HF

Показатель	Изменение, %	p
Общая смертность	-9	0,041
Общая смертность у пациентов, полностью придерживавшихся лечения в течение всего периода наблюдения	-14	0,004
Частота поступления в стационар в связи с сердечно-сосудистыми причинами	-8	0,009
Увеличение фракции выброса левого желудочка	+11,5	0,001

До последнего времени не проводилось крупномасштабных исследований с оценкой эффективности ω_3 -ПНЖК у больных с ХСН. Интерес к изучению эффектов ω_3 -ПНЖК в большой популяции пациентов с ХСН был обусловлен множеством доказательств благоприятных эффектов ω_3 -ПНЖК, а также характеристиками безопасности и переносимости лечения препаратом в дозе, уже изучавшейся в исследовании GISSI-Prevenzione [40].

С целью изучения эффектов ω_3 -ПНЖК у больных с ХСН независимо от ее этиологии и величины фракции выброса левого желудочка на базе 326 кардиологических центров и 31 центра внутренних болезней в Италии было проведено крупномасштабное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование GISSI-HF. В исследование включали пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA независимо от этиологии ХСН и величины фракции выброса левого желудочка. Пациентам назначали в случайном порядке препарат ω_3 -ПНЖК (Омакор) в дозе 1 г/сут ($n = 3494$) или плацебо ($n = 3481$). Период наблюдения составил 3,9 года, всем включенным в исследование пациентам было рекомендовано применять любые препараты с доказанной эффективностью при ХСН (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды). Применение Омакора в дозе 1 г/сут привело к снижению общей смертности на 9% ($p = 0,041$), а у больных, полностью придерживавшихся лечения в течение всего периода наблюдения, смертность снизилась на 14% ($p = 0,004$). Также отмечено снижение частоты поступления в стационар в связи с сердечно-сосудистыми причинами на 8% ($p = 0,009$) в сравнении с группой, не получавшей ω_3 -ПНЖК [41].

Исследование GISSI-HF показало, что длительный прием препарата Омакор в дозе 1 г/сут эффективен в снижении как общей смертности, так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у больных с ХСН различной этиологии. Лечение препаратом Омакор не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами в популяции пациентов с ХСН, у которых применение Омакора ранее никогда не изучалось, что свидетельствует о безопасности этого препарата. Несмотря на имеющиеся данные о том, что ω_3 -ПНЖК в более высоких дозах могут быть еще более эффективными, для изучения их действия у пациентов с ХСН использовали такую же дозу

препарата Омакор, которая применялась в исследовании GISSI-Prevenzione, поскольку именно для этой дозы было установлено достоверное снижение смертности пациентов, перенесших ИМ. Как и в других исследованиях, в исследовании GISSI-HF наблюдалось благоприятное влияние лечения на частоту атеротромботических событий, в частности ИМ и инсульта [42].

Особый интерес представляют эффекты Омакора в отношении фатальных и нефатальных аритмических событий. В исследовании GISSI-HF было показано, что наибольший вклад в абсолютное снижение риска общей смертности внесло уменьшение частоты предположительно аритмических смертей. В общей структуре снижения абсолютного риска первичной госпитализации по сердечно-сосудистым показателям практически половина причин была связана с уменьшением числа поступлений в стационар по поводу желудочковых аритмий. Подтвержденное положительное влияние Омакора на обе первичные конечные точки – снижение числа фатальных событий и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами – позволяет предполагать, что препарат влияет на механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХСН. Воздействие Омакора на патогенетические механизмы ХСН подтверждают данные, указывающие на улучшение функциональной способности миокарда. У больных, получавших Омакор, было выявлено клинически значимое повышение фракции выброса левого желудочка (таблица). Этот эффект может быть в какой-то мере объяснен данными исследования, в котором у 331 больного с сердечной недостаточностью была выявлена обратная корреляция между содержанием ω_3 -ПНЖК в крови и фракцией выброса левого желудочка, а также между содержанием ω_3 -ПНЖК и размерами левого желудочка и левого предсердия [43].

Была подтверждена безопасность препарата Омакор при добавлении к полифармакотерапии, характерной для лечения ХСН. Нежелательные реакции не имели существенного клинического значения и наиболее часто были связаны с желудочно-кишечными расстройствами. Таким образом, в исследовании GISSI-HF были подтверждены эффективность и безопасность применения Омакора в крупной популяции пациентов с ХСН любого генеза, получающих стандартное медикаментозное лечение в условиях стационаров и амбулаторных учреждений [44].

В 2013 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования, в котором изучалась эффективность Омакора во вторичной профилактике ИМ у пациентов с СД 2-го типа и без него [45]. Отбор больных осуществляли в базе данных General Practice Research Database, в которую включено более 11 млн. пациентов (700 врачей общей практики), проживающих в различных частях Великобритании. Основную группу составили 2466 пациентов с первичным ИМ, которым в первые 90 дней после появления симптомов был назначен Омакор

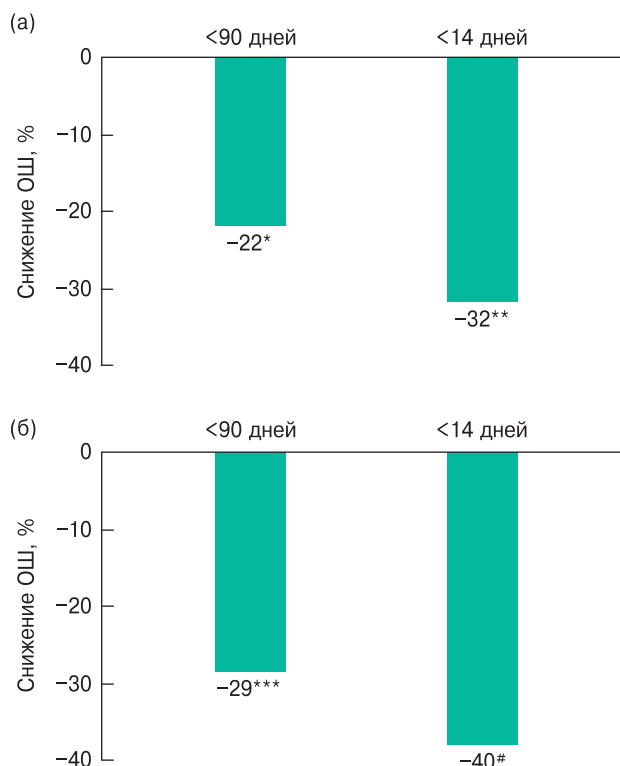


Рис. 2. Снижение ОШ смерти от любых причин при лечении Омакором в зависимости от срока назначения препарата после ИМ во всей выборке (а) и в выборке больных СД 2-го типа (б) [48]. * ОШ 0,782; 95% ДИ 0,641–0,955; $p = 0,0158$. ** ОШ 0,680; 95% ДИ 0,481–0,961; $p = 0,028$. *** ОШ 0,714; 95% ДИ 0,454–1,124; недостоверно. # ОШ 0,597; 95% ДИ 0,295–1,211; недостоверно.

в дозе 1 г/сут (у 328 из них имелся СД 2-го типа). В контрольную группу вошло 9712 пациентов. Первичной конечной точкой анализа была смерть от любых причин. После внесения поправки на разницу сопутствующей терапии было установлено клинически и статистически значимое снижение скорректированного отношения шансов (ОШ) смерти на 21% (ОШ 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,96; $p = 0,016$) благодаря благоприятному эффекту препарата Омакор. Еще более значительного снижения смертности (на 32%; ОШ 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96; $p = 0,028$) удалось добиться у больных, у которых лечение Омакором было начато в первые 14 дней после ИМ (рис. 2).

У пациентов с СД 2-го типа лечение Омакором привело к снижению ОШ смерти от любых причин на 29%, однако этот эффект не достиг статистической значимости вследствие недостаточного размера выборки. Результаты анализа чувствительности показали, что эффективность Омакора во вторичной профилактике ИМ не зависела от сопутствующей терапии. Таким образом, результаты рассматриваемого исследования подтвердили эффективность Омакора в дозе 1 г/сут в профилактике смерти от любых причин у больных, получающих другие необходимые средства в соответствии с современными рекомендациями. Благоприятный эффект препарата отмечался у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него.

Омакор включен Всероссийским научным обществом кардиологов и Европейским обществом кардиологов в стандарты вторичной профилактики у кардиологических больных наряду с ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, антиагрегантами и статинами [46, 47].

Высокая значимость эффектов Омакора, подтвержденная в крупномасштабных клинических исследованиях, безусловно, определяет его место среди препаратов, использование которых способствует увеличению выживаемости и улучшению прогноза больных ССЗ. Известные на сегодняшний день возможности Омакора открывают перспективы его активного использования в кардиологической практике в числе других препаратов базовой терапии.

Список литературы

- Sethi A., Singh M., Arora R. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events // JAMA. 2013. V. 309. P. 27–28.
- Din J.N., Newby D.E., Flapan A.D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for a natural treatment // Br. Med. J. 2004. V. 328. P. 30–35.
- Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acid, and cardiovascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. V. 23. P. 20–30.
- McKenney J.M., Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia // Am. J. Health Syst. Pharm. 2007. V. 64. P. 595–605.
- Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B., Calder P.C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // Lancet. 2010. V. 375. P. 540–550.
- Pepe S., McLennan P.L. Cardiac membrane fatty acids composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function // Circulation. 2002. V. 105. P. 2303–2308.
- Mozaffarian D., Gottdiener J.S., Siscovick D.S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics // Am. J. Cardiol. 2006. V. 97. P. 216–222.
- Lewis E.J. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events // JAMA. 2013. V. 309. P. 27.
- Lee J.H., O’Keefe J.H., Lavie C.J. et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection // Mayo Clin. Proc. 2008. V. 83. P. 324–332.
- Von Schacky C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids // Cardiovasc. Res. 2007. V. 73. P. 310–315.
- Wang C., Harris W.S., Chung M. et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review // Am. J. Clin. Nutr. 2006. V. 84. P. 5–17.
- Iso H., Kobayashi M., Ishihara J. et al.; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I // Circulation. 2006. V. 113. P. 195–202.
- Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events // Atherosclerosis. 2007. V. 193. P. 1–10.
- Lee K.W., Lip G.Y. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease // Q. J. Med. 2003. V. 96. P. 465–480.
- Burr M.L., Sweetnam P.M., Fehily A.M. Diet and reinfarction // Eur. Heart J. 1994. V. 15. P. 1152–1153.
- Bang H.O., Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos // Adv. Nutr. Res. 1980. V. 3. P. 1–22.

17. Iso H., Rexrode K.M., Stampfer M.J. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women // *JAMA*. 2000. V. 285. P. 304–312.
18. Burr M., Fehily A.M., Gilbert J.F. et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART) // *Lancet*. 1989. V. 2. P. 757–761.
19. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *JAMA*. 1995. V. 274. P. 1363–1367.
20. Casula M., Soranna D., Catapano A.L., Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected] // *Atheroscler. Suppl*. 2013. V. 14. P. 243–251.
21. Macchia A., Levantesi G., Franzosi M.G. et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids // *Eur. J. Heart Fail*. 2005. V. 7. P. 904–909.
22. Di Stasi D., Bernasconi R., Marchioli R. et al. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2004. V. 60. P. 183–190.
23. Li Q., Zhang Q., Wang M. et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae // *Arch. Biochem. Biophys*. 2007. V. 466. P. 250–259.
24. Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K. et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol // *Am. J. Clin. Nutr*. 2001. V. 74. P. 50–56.
25. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. V. 129. № 25. Suppl. 2. P. S1–4.
26. Anand R.G., Alkadri M., Lavie C.J., Milani R.V. The role of fish oil in arrhythmia prevention // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev*. 2008. V. 28. P. 92–98.
27. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M.; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med*. 2010. V. 363. P. 2015–2026.
28. O'Keefe J.H. Jr., 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. V. 97. P. 1127–1130.
29. Geelen A., Brouwer I.A., Schouten E.G. et al. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans // *Am. J. Clin. Nutr*. 2005. V. 81. P. 416–420.
30. Rauch B., Schiele R., Schneider S. et al.; OMEGA Study Group. 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. V. 122. P. 2152–2159.
31. Tavazzi L., Maggioni A.P., Tognoni G. Participation vs education: the GISSI story and beyond // *Am. Heart J*. 2004. V. 148. P. 222–229.
32. Xiao Y.F., Wright S.N., Wang G.K. et al. Fatty acids suppress voltage-gated Na⁺ currents in HEK293t cells transfected with the alpha-subunit of the human cardiac Na⁺ channel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 2680–2685.
33. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet*. 1999. V. 354. P. 447–455.
34. Marchioli R.; GISSI-Prevenzione Investigators. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial // *Eur. Heart J. Suppl*. 2001. V. 3. Suppl. D. P. D85–D97.
35. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al.; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // *Circulation*. 2002. V. 105. P. 1897–1903.
36. Marchioli R., Levantesi G., Macchia A. et al.; GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial // *J. Membr. Biol*. 2005. V. 206. P. 117–128.
37. Reifel J.A., McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids // *Am. J. Cardiol*. 2006. V. 98. P. 501–601.
38. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C. et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2005. V. 293. P. 2884–2891.
39. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2012. V. 33. P. 2569–2619.
40. De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2011. V. 364. P. 2439–2450.
41. GISSI-HF investigators; Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2008. V. 372. P. 1231–1239.
42. Tavazzi L., Tognoni G., Franzosi M.G. et al.; GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail*. 2004. V. 6. P. 635–641.
43. Rupp H., Rupp T.P., Alter P., Maisch B. Mechanisms involved in the differential reduction of omega-3 and omega-6 highly unsaturated fatty acids by structural heart disease resulting in "HUFA deficiency" // *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2012. V. 90. P. 55–73.
44. GISSI-HF Investigators; Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2008. V. 372. P. 1223–1230.
45. Poole C.D., Halcox J.P., Jenkins-Jones S. et al. Omega-3 fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study // *Clin. Ther*. 2013. V. 35. P. 40–51.
46. Национальное общество по изучению атеросклероза, Российское кардиологическое общество, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. В пересмотр. М., 2012.
47. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J*. 2011. V. 32. P. 1769–1818.
48. Отчет о работе Совета экспертов "Роль Омакор в современной кардиологии" // *Сердце*. 2013. Т. 12. № 4. С. 259–264.