

Препараты ω 3-полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Ю.А. Карпов, К.А. Талицкий, ФГУ РКНПК, Москва

ω 3-polyunsaturated fatty acids as a tool for cardiovascular prevention

Yu.A. Karpov, K.A. Talitsky,
FSI RCSPC, Moscow

Статья поступила в редакцию: 17.05.07. и принята к печати: 31.05.07.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω 3-ПНЖК) – естественный компонент пищи. Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании обратной зависимости между содержанием ω 3 – ПНЖК в рационе и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно было показано, что увеличение потребления ω 3-ПНЖК за счет модификации диеты или применения пищевых добавок приводит к значимому снижению смертности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В данном обзоре будут рассмотрены основные перспективы применения ω 3-ПНЖК в кардиологии.

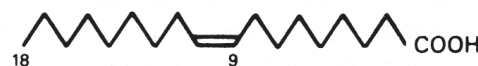
ПНЖК: структура, функция, патофизиология

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

Рис. 1. Структуры некоторых ненасыщенных жирных кислот. Нумерация атомов углерода начинается с карбоксильного конца (COOH). Числа при ω указывают на удаление двойной связи от концевой метильной группы углеводородного радикала жирной кислоты. Жирные кислоты, отмеченные звездочкой (*), являются незаменимыми.



Пальмитолеиновая кислота (ω 7, 16:1, Δ^9)



Олеиновая кислота (ω 9, 18:1, Δ^9)



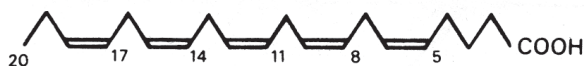
*Линолевая кислота (ω 6, 18:2; $\Delta^{9,12}$)



* α -Линоленовая кислота (ω 3, 18:3, $\Delta^{9,12,15}$)



*Арахидоновая кислота (ω 6, 20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$)



Эйкозапентаеновая кислота (ω 3, 20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$)

Часть ненасыщенных ЖК могут синтезироваться в клетке из насыщенных, однако в связи с отсутствием в организме ферментов, способных формировать двойные связи дальше 9-го атома углерода от карбоксильного остатка ($\Delta 9$), некоторые ПНЖК являются незаменимыми компонентами пищи. К числу незаменимых относятся линолевая ($\omega 6$ 18:2 $\Delta 9,12$), α -линоленовая ($\omega 3$ 18:3 $\Delta 9,12,15$) и арахидоновая кислоты. «Незаменимые» ЖК подвергаются в организме дальнейшим превращениям, например, эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты могут образовываться из α -линоленовой кислоты, а арахидоновая – из линолевой. При этом расположение двойных связей дистальнее $\Delta 9$ остается неизменным, в связи с чем становится возможным классифицировать ПНЖК на $\omega 3$ - и $\omega 6$ -семейства, которые отличаются как по происхождению, так и по своему влиянию на организм.

Арахидоновая кислота и ЭПК конкурируют друг с другом за ферменты синтеза эйкозаноидов (циклоксигеназу, липоксигеназу) в тромбоцитах и лейкоцитах. Известно, что PGF_3 и TxA_3 , образующиеся из ЭПК ($\omega 3$), являются более слабыми вазоконстрикторами, медиаторами воспаления и индукторами агрегации тромбоцитов, чем PGF_2 и TxA_2 , синтезирующиеся из арахидоновой кислоты ($\omega 6$). В то же время, PGI_3 (метаболит ЭПК) – столь же мощный вазодилатор и антиагрегант, как и простагландин PGI_2 (метаболит арахидоновой кислоты). Таким образом, спектр биологических эффектов эйкозаноидов, образующихся из $\omega 3$ -ПНЖК, характеризуется преобладанием противовоспалительного, антиагрегационного и вазодилатирующего действия, в отличие от эйкозаноидов, синтезирующихся в классическом каскаде арахидоновой кислоты (рис.2.). Кроме того,

ДГК уменьшает сродство рецептора $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ тромбоцитов к своим лигандам. Соотношение концентраций $\omega 6$ - и $\omega 3$ -ПНЖК (отношение $\omega 6/\omega 3$) в рационе независимо коррелирует с риском ишемической болезни сердца (ИБС) и атеротромботических осложнений.

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

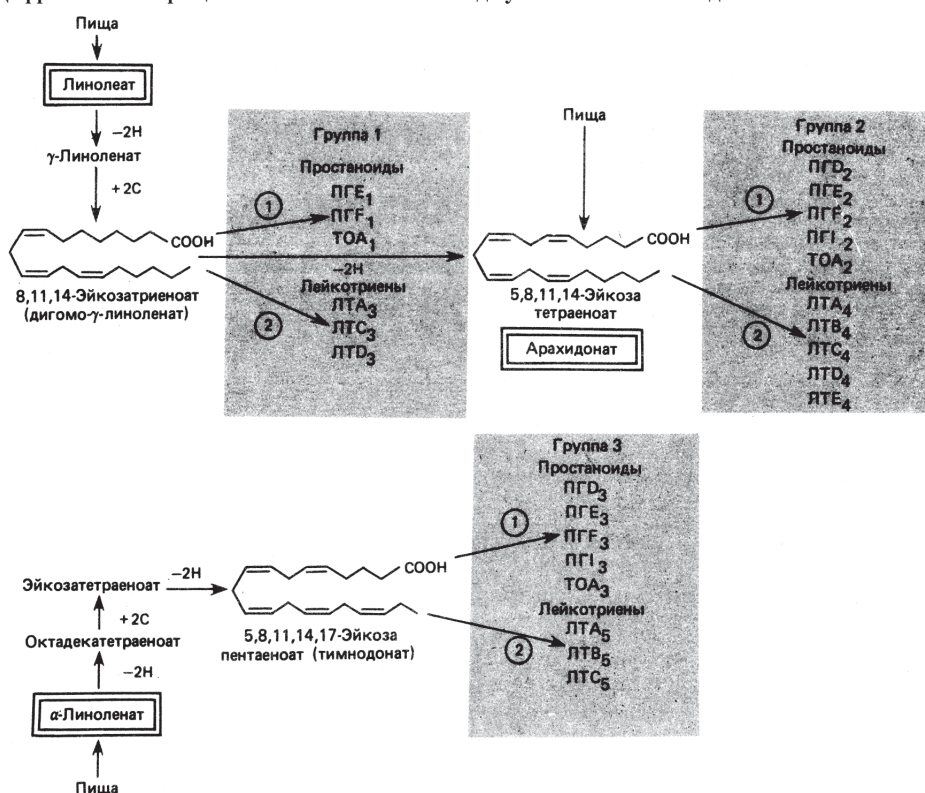
ПНЖК, здоровое питание и первичная профилактика ССЗ

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

Рис. 2. Группы эйкозаноидов и пути их биосинтеза. 1 – циклоксигеназный путь, 2 – липоксигеназный путь.

На данном рисунке: ПГ – простагландин, ТО – тромбоксан.

Цифры около сокращенного названия эйкозаноида указывают на число двойных связей в молекуле.



ПНЖК из-за высокого потребления рыбы (Bang et al., 1980) [2]. Отношение $\omega 6/\omega 3$ в диете эскимосов составило 0,36 (5:14), а в диете датчан 3,33 (10:3).

Низкая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность наблюдается также в Японии (традиционная японская диета богата рыбой и углеводами, содержит много $\omega 3$ -ПНЖК и мало насыщенных жиров). В странах южной Европы, где получила распространение богатая $\omega 3$ -ПНЖК «средиземноморская» диета (содержит много таких источников $\omega 3$ -ПНЖК, как рыба, зеленый салат, хлеб из муки грубого помола, грецкие орехи) распространенность ССЗ заметно ниже, чем в странах северной Европы.

В наблюдении Kromhout et al. (1985) [3] даже сравнительно небольшое содержание рыбы в рационе (в среднем, 30 г в день), по сравнению с полным ее отсутствием, ассоциировалось с более низким (на 50% за 20 лет) уровнем смертности от ИБС. Аналогичные результаты были получены в крупном обсервационном исследовании MRFIT, исследовании Seven Countries Study [31]. У лиц, употреблявших рыбу 1–2 раза в неделю, уровень заболеваемости и смертности от ИБС был достоверно ниже, чем у тех, кто не ел рыбы вовсе; наиболее сильные обратные корреляции отмечались при употреблении жирных сортов рыбы. Снижение риска было независимым от традиционных факторов коронарного риска. Интересно, что по данным проспективных наблюдений, смертность от ИБС снижалась в основном за счет уменьшения числа случаев внезапной смерти, при этом снижение риска остановки сердца коррелировало с содержанием $\omega 3$ -ПНЖК в мембранах эритроцитов (Siscovick et al., 1995) [4]. В этой работе потребление 5,5 г $\omega 3$ -ПНЖК в месяц (соответствует двум порциям жирной рыбы в неделю) ассоциировалось со снижением риска внезапной смерти на 50%. Аналогичный результат был получен в исследовании US Physicians Health Study: снижение риска внезапной смерти у мужчин без анамнеза ССЗ достигало 52% (употребление рыбы хотя бы раз в неделю по сравнению с употреблением не чаще 1 раза в месяц) и было прямо пропорционально уровню $\omega 3$ -ПНЖК в крови (Albert et al., 2002) [5].

Протективный эффект $\omega 3$ -ПНЖК проявляется как у мужчин, так и у женщин. В исследовании Chicago Western Electric Study у мужчин, потреблявших не менее 35 г рыбы в день, по сравнению с теми, кто не ел рыбы, риск смерти от ИБС был ниже на 38%, а риск смертельного ИМ – на 67% ниже (Davignus et al., 1997) [6]. В исследовании Nurses Health Study у женщин, употреблявших рыбу от 1–3 раз в месяц до 5 раз в неделю и более, риск смерти от ИБС был на 21–34% ниже, чем у женщин, употреблявших рыбу реже 1 раза в месяц; снижение риска было прямо пропорционально частоте употребления рыбы (Hu et al., 2002) [7].

Употребление рыбы снижает риск не только ИБС, но и инсульта. В исследовании Zutphen Study у мужчин, употреблявших 20 г рыбы в сутки и более, риск инсульта был на 51% ниже по сравнению с теми, чье суточное потребление рыбы не превосходило указанной величины (Keli et al., 1994) [8]. В крупнейшем эпидемиологическом исследовании США NHANES у женщин белой расы, употреблявших рыбу чаще 1 раза в неделю, риск инсульта был в 2 раза ниже.

Рыба является главным источником ЭПК и ДГК, которые, традиционно не считаются незаменимыми, поскольку могут синтезироваться в организме из α -линоленовой кислоты. В исследовании Health Professionals Study увеличение потребления α -линоленовой кислоты на 1% ассоциировалось со снижением риска ИМ на 59% (Asherio et al., 1996) [9]. α -линоленовая кислота в больших количествах содержится в зеленых овощах, соевом и рапсовом масле. Тем не менее, в недавней работе Williams et al. (2006) [10] было показано, что уровень конверсии α -линоленовой кислоты в ЭПК и ДГК у взрослых достаточно низок (соответственно, 8% и 0,1–9%). Между тем, наиболее физиологически активными считаются именно ЭПК и ДГК, которые, в частности, конкурируют с $\omega 6$ -ПНЖК за ферменты синтеза эйкозаноидов и замещают $\omega 6$ -ПНЖК в составе фосфолипидов клеточных мембран. Косвенно это подтверждают противоречивые данные других испытаний с увеличенным потреблением α -линоленовой кислоты. В Норвежском исследовании по первичной профилактике ИБС (Nativg et al., 1968) [11] 13 тыс. мужчин 50–59 лет в течение 1 года рандомизированно получали 5,5 г/сут α -линоленовой кислоты (10 мл льняного масла) либо 10 мл/сут подсолнечного масла, бедного $\omega 3$ -ПНЖК. В исследовании MARGARIN 282 участника с многочисленными ФР ИБС в течение 2 лет употребляли в пищу маргарин, богатый либо α -линоленовой, либо линолевой кислотой (Bemelmans et al., 2002) [12]. Достоверных различий по частоте конечных точек между исследуемыми группами обнаружено не было. Впечатляющий результат сравнения «средиземноморской» диеты (где $\omega 3$ -ПНЖК представлены, в основном, α -линоленовой кислотой) со стандартной западноевропейской диетой во вторичной профилактике коронарных событий (исследование Lyon Heart Study [14], см. далее), вероятно, связан с целым комплексом диетических факторов, а не только с разным потреблением α -линоленовой кислоты (1,5 г/сут в «средиземноморской» и 0,5 г/сут в «западной» диете). Кроме того, «средиземноморская» диета характеризуется более высоким потреблением рыбы и курицы (источников ЭПК и ДГК) по сравнению с западной.

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

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

Первым клиническим испытанием, посвященным исследованию свойств $\omega 3$ -ПНЖК во вторичной профилактике ССЗ, было рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) DART, включавшее 2000 пациентов с ИМ в анамнезе. В группе больных, получавших рекомендации увеличить потребление рыбы до 200–400 г в неделю (2–3 порции рыбы в неделю, что соответствует дополнительным 500–800 мг $\omega 3$ -ПНЖК в день) либо принимать рыбий жир в капсулах (900 мг/сут смеси ЭПК и ДГК), через 2 года наблюдения смертность от всех причин была ниже на 29%, а сердечно-сосудистая смертность – на 33% ниже по сравнению с больными контрольной группы. При этом обычная для западных стран норма дневного потребления ЭПК и ДГК составляет 100–

200 мг. Наиболее сильно уменьшалась частота фатальных ИМ, что заставило исследователей предположить, что ω 3-ПНЖК могут способствовать защите миокарда от ишемического повреждения (Burr et al., 1989) [13].

В Лионском исследовании (Lyon Diet Heart Study) 605 пациентов, перенесших ИМ, были рандомизированы в группы «средиземноморской» диеты, богатой ω 3-ПНЖК (особенно α -линоленовой кислотой) или стандартной диеты, рекомендованной для постинфарктных больных. Через 27 мес. в группе средиземноморской диеты общая смертность была ниже на 70 %, а сердечно-сосудистая смертность – на 76 % ниже, чем в контрольной группе (de Lorgeril et al., 1994) [14]. Несмотря на важный практический вывод о пользе «средиземноморской» диеты у больных ИБС после ИМ, данная работа не позволяет судить о вкладе собственно повышенного потребления ω 3-ПНЖК в наблюдаемый эффект. «Средиземноморская» диета отличается от западной не только количеством поступающих в организм ω 3-ПНЖК, но и меньшим содержанием холестерина и насыщенных жиров, большим содержанием мононенасыщенных ЖК, а также увеличенным потреблением овощей и фруктов.

Увеличить содержание ω 3-ПНЖК в рационе можно не только за счет модификации диеты, но и с помощью дополнительного назначения препаратов ω 3-ПНЖК. Данный путь позволяет гарантированно добиться желаемого уровня потребления ω 3-ПНЖК и избавляет пациента от необходимости следовать строгой диете, особенно при желании врача значительно увеличить поступление ω 3-ПНЖК в организм. Наиболее изученным препаратом ω 3-ПНЖК является омакор. Омакор (Solvay Pharma) представляет собой высокоочищенный концентрат ω 3-ПНЖК. 1 г препарата (1 капсула) содер-

жит 900 мг ω 3-ПНЖК, из которых 46 % приходится на ЭПК, а 38 % – на ДГК. Такое количество ЭПК и ДГК содержится, например, в 5 г стандартного рыбьего жира, 130 г тихоокеанской сельди, 600 г камбалы, 720 г дальневосточного краба, 1 кг тихоокеанской и 2 кг атлантической трески [31].

Клиническая эффективность концентрата ω 3-ПНЖК омакора была доказана в крупнейшем проспективном исследовании, призванном изучить влияние ω 3-ПНЖК на прогноз у больных ИБС, – GISSI-Prevenzione (Marchioli et al., 2002) [15]. 11324 больных с недавним (менее 3 мес.) анамнезом ИМ, рандомизированно получали 1 г/сут концентрата ω 3-ПНЖК, либо 300 мг/сут витамина Е (α -токоферола), либо сочетание ω 3-ПНЖК и витамина Е, либо плацебо (контрольная группа). Всем больным было рекомендовано придерживаться «средиземноморской» диеты. Период наблюдения в среднем составил $44 \pm 5,4$ мес. При назначении ω 3-ПНЖК вероятность достижения конечной точки была на 16 % ниже, чем в группе плацебо. Частота нефатальных ИМ и инсультов между группами достоверно не различалась. Витамин Е не повлиял на частоту достижения первичной конечной точки (общая смертность, нефатальные ИМ и инсульты) и не давал дополнительных преимуществ при совместном назначении с ω 3-ПНЖК.

Снижение риска внезапной смерти под влиянием концентрата ω 3-ПНЖК на 60 % было обусловлено влиянием препарата на частоту внезапных смертей. Положительное влияние терапии ω 3-ПНЖК проявлялось довольно быстро: снижение общей смертности в группах ω 3-ПНЖК становилось статистически значимым уже через 3 мес. наблюдения, а через 4 мес. наблюдения риск внезапной смерти достоверно уменьшался на 53 % (см. рис.3.).

Рис. 3. Снижение смертности у больных, получавших высокоочищенные ω 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут в исследовании GISSI-Prevenzione. Различия между группами становились достоверными уже через 3 мес. от начала терапии.

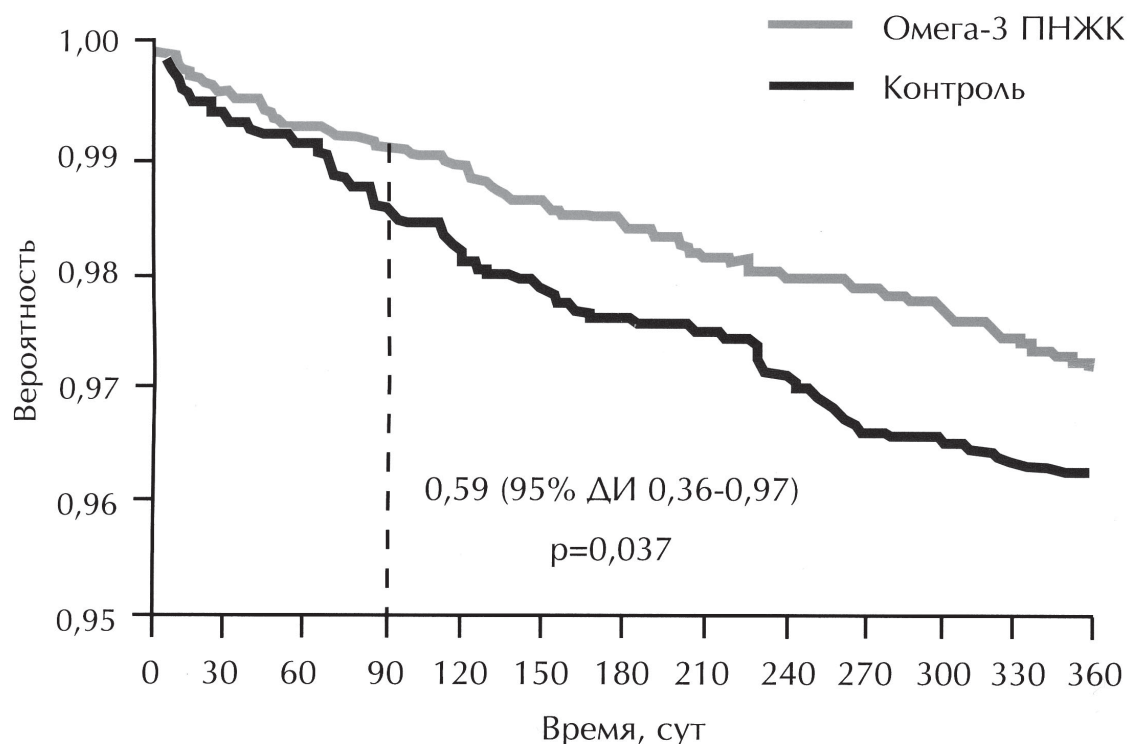
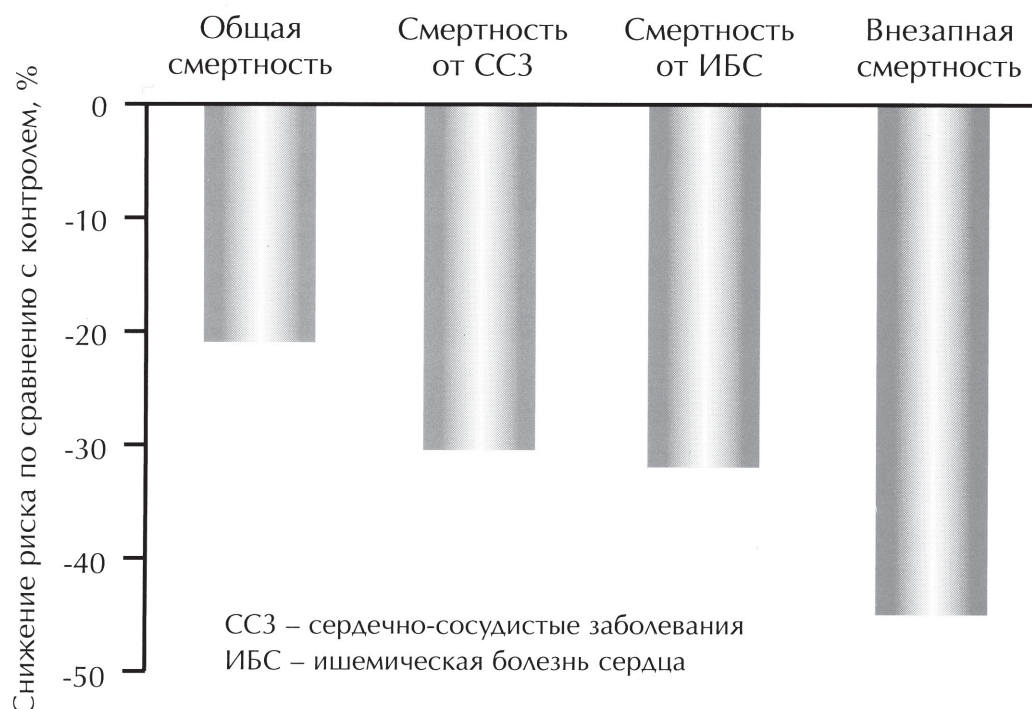


Рис. 4. Уменьшение различных показателей смертности у больных, получавших концентрат ω 3-ПНЖК (1 г/сут), по сравнению с больными, получавшими плацебо, в исследовании GISSI-Prevenzione.



У больных, получавших ω 3-ПНЖК, к концу исследования отмечалось снижение общей смертности на 21 %, сердечно-сосудистой смертности на 30 % и риска внезапной смерти на 44 % по сравнению с больными, получавшими плацебо (рис.4.). Таким образом, лечение 1000 постинфарктных больных в течение 1 года концентратом ω 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут позволит сохранить жизнь 6 больным. Этот эффект сопоставим с действием таких признанных средств вторичной профилактики, как ингибиторы АПФ и статины. Поэтому в рекомендациях АНА по лечению ИМ с подъемами ST повышенное потребление ω 3-ПНЖК рекомендуется все больным после ИМ.

Переносимость Омакора была отличной, побочные эффекты включали редкую тошноту (1,4 %) и диспепсические расстройства (4,9 %), что явилось причиной прекращения приема препарата всего в 3,8 % случаев. Эти цифры соответствуют частоте возникновения сухого кашля на фоне приема ингибиторов АПФ.

ω 3-ПНЖК могут быть полезны как средства вторичной профилактики после вмешательства на коронарных артериях. Как было показано в РКИ Shunt Occlusion Trial (Eritsland et al., 1996) [16] у 610 пациентов, которым выполнялись операции коронарного шунтирования, применение концентрата рыбьего жира в суточной дозе 4 г достоверно снижало частоту окклюзий венозных шунтов с 33 % до 27 %. Вероятность окклюзий была обратно пропорциональна уровню ω 3-ПНЖК в крови больных. По-видимому, этот эффект обусловлен антиатеросклеротическими и антитромботическими свойствами ω 3-ПНЖК, реализующимися в пределах сосудистой стенки, и не связан с гиполипидемическим действием ω 3-ПНЖК, поскольку проходимость шунтов не коррелировала со снижением уровня триглицеридов

крови, а уровень холестерина крови в ходе лечения не менялся. В мета-анализе Garinski и соавт. (1993) [17] дополнительный прием препаратов ω 3-ПНЖК ассоциировался с меньшей частотой рестенозов после коронарной ангиопластики (на 13 %), хотя более поздние исследования не подтвердили этого предположения.

Антиаритмические эффекты ω 3-ПНЖК

Влияние ω 3-ПНЖК на общую и сердечно-сосудистую смертность в первую очередь обусловлено их способностью снижать частоту внезапной смерти. Большинство исследователей связывает это с прямым стабилизирующим действием ω 3-ПНЖК на миокард. Так, в работах, выполненных на крысах и собаках, добавление в рацион ω 3-ПНЖК повышало порог фибрилляции желудочков (ФЖ) и снижало риск желудочковых нарушений ритма при экспериментальной ишемии миокарда. В работе Billman и соавт. (1997) [18] собакам индуцировали ИМ путем перевязки передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), а затем моделировали хроническую ишемию миокарда с помощью пережимающей экстраваскулярной компрессии огибающей артерии. Внутривенное введение ЭПК, ДГК или α -линоленовой кислоты этим собакам предотвращало у них возникновение ФЖ во время тредмилл-теста. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах была показана способность ЭПК и ДГК угнетать быстрый входящий натриевый ток (эффект был схожим с действием лидокаина), а также предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием за счет модулирования активности медленных кальциевых каналов L-типа и активации Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума. ω 3-ПНЖК также снижают чувствительность миокарда к бета-адренергической стимуляции и модулируют активность If-каналов, с чем могут быть связаны та-

кие их эффекты, как снижение ЧСС в покое и увеличение вариабельности ритма сердца (Leaf et al. 2005; Xiao et al., 2005) [19, 20].

В клинической работе Christensen и соавт. (1996) [21] на фоне приема ω 3-ПНЖК в дозе 4,3 г/сут у постинфарктных больных возрастала вариабельность ритма сердца. Известно, что низкая вариабельность сердечного ритма (на что указывает, в частности, снижение показателя SDNN менее 50 мс) у больных, перенесших ИМ, является независимым предиктором плохого прогноза, в том числе внезапной смерти (Kleiger et al., 1987; см **рис.5.**) [22]. Учитывая продемонстрированное в исследовании GISSI-Prevenzione снижение риска внезапной смерти, увеличение показателей вариабельности сердечного ритма может свидетельствовать о повышении антиаритмической устойчивости миокарда.

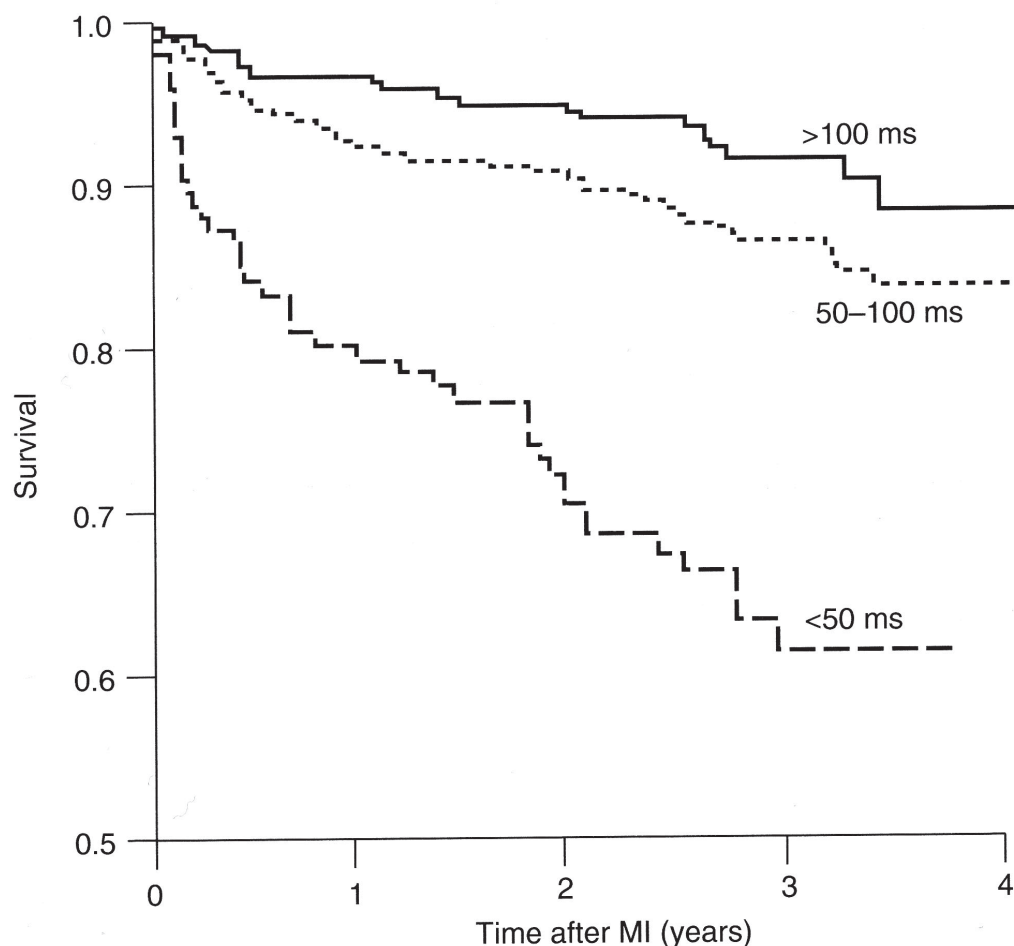
В РКИ Calo и соавт. (2005) [23] прием концентрата ω 3-ПНЖК (омакор) в дозе 2 г/сут, начатый, по меньшей мере, за 5 дней до операции коронарного шунтирования, достоверно снижал частоту возникновения мерцательной аритмии (МА) послеоперационном периоде. МА была зарегистрирована у 33,3 % больных в группе плацебо и у 15,2 % в группе омакора; влияния на смертность или частоту других послеоперационных осложнений отмечено не было. У больных с желудочковой экстрасистолей (не менее 2000 ЖЭС в сутки по данным

холтеровского мониторингирования) ω 3-ПНЖК также продемонстрировали антиаритмический эффект (Sellmayer et al., 1995) [24]. На фоне приема концентрата ω 3-ПНЖК (0,9 г ЭПК + 1,5 г ДГК) у 44 % больных количество ЖЭС уменьшилось на 70 % и более (в контрольной группе, получавшей подсолнечное масло – только у 15 % больных). С другой стороны, назначение 1,8 г/сут ПНЖК 200 больным с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) и эпизодами устойчивой ЖТ и/или ФЖ в анамнезе увеличивало частоту срабатывания устройства (Raitt et al., 2005) [25]. Тем не менее, больные с ИКД представляют собой крайне неспецифическую группу, поэтому при решении вопроса о назначении ω 3-ПНЖК больным без ИКД следует ориентироваться на результаты крупных наблюдений, таких как DART и GISSI-Prevenzione, однозначно продемонстрировавших снижение риска внезапной аритмической смерти, в том числе у больных высокого риска. Видимо, ω 3-ПНЖК не следует рассматривать в качестве нового антиаритмического препарата, но, подобно статинам, как средство первичной и вторичной профилактики с доказанной эффективностью.

ω 3-ПНЖК и атеросклероз

Хорошо известно влияние ω 3-ПНЖК на липидный спектр крови. На фоне приема ω 3-ПНЖК (по сравне-

Рис. 5. Связь вариабельности сердечного ритма и общей смертности у больных, перенесших ИМ. Низкая величина показателя SDNN (стандартное отклонение среднесуточного значения интервалов RR синусового ритма менее 50 мс) является независимым предиктором плохого прогноза [22].



нию с плацебо) наблюдается снижение уровня триглицеридов (ТГ) в среднем на 25–30 %, что сопровождается повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 5–10 %, преимущественно за счет слабоатерогенных легких фракций, и повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1–3 %. Гипотриглицеридемическое действие ω 3–ПНЖК является дозозависимым, эффективные дозы составляют 3–5 г/сут, что может быть достигнуто только при использовании концентратов ω 3–ПНЖК или препаратов рыбьего жира. Особенно эффективно уменьшается постпрандиальная гипертриглицеридемия, для этого достаточно доз 2 г/сут и менее. Выраженность гиполипидемического действия ЭПК и ДГК, по-видимому, одинакова (Harris, 1997) [26].

Эффективность омакора в терапии гипертриглицеридемии (ГТГЭ) была показана в ряде плацебоконтролируемых исследований. Так, у больных с тяжелой ГТГЭ (ТГ около 10 ммоль/л) через 4 мес. терапии омакором в дозе 4 г/сут уровень ТГ снизился на 45–50 %, ХС ЛПВП вырос на 18%, а исходно сниженный уровень ЛПНП увеличился на 32%, однако остался в пределах нормы (2,8 ммоль/л). Уровень общего холестерина (ОХС) снизился за счет уменьшения концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Эффективность дозы омакора 2 г/сут в отношении ГТГЭ была в половину меньше, чем дозы 4 г/сут, уровень ХС ЛПНП достоверно не повышался, а влияние на ХС ЛПВП было одинаковым (Harris, 1999) [27]. Лечение хорошо переносилось на протяжении всего исследования (6–10 мес.), из побочных эффектов иногда отмечалась отрыжка.

Таким образом, препараты ω 3–ПНЖК являются эффективным средством лечения ГТГЭ. В связи с хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов ω 3–ПНЖК перспективны для совместного применения с другими гиполипидемическими средствами, например со статинами. Необходимость подобной комбинации может возникнуть при тяжелых комбинированных гиперлипидемиях, когда применение статинов даже в высоких дозах не позволяет достичь целевого уровня ТГ. Высокоэффективная в таких случаях комбинация статинов с фибратами или никотиновой кислотой сопряжена с повышенным риском миопатии и поражения печени. В таких случаях комбинация статинов с ω 3–ПНЖК зачастую может стать средством выбора. В работе Bhatnagar и соавт. (2001) [28] пациентам с гиперлипидемией IIb, получающим симвастатин в дозе 10–40 мг/сут и имеющим уровень ТГ крови более 2,3 ммоль/л, назначали омакор в дозе 4 г/сут либо плацебо. Применение омакора в течение 24 нед., в отличие от плацебо, позволило снизить уровень ТГ на 28,5%, а ХС ЛПОНП – на 47,1 %. Достигнутый эффект был стабильным в течение еще 24 нед. открытого наблюдения. Переносимость терапии была отличной. У больных сахарным диабетом прием омакора не ухудшал контроль гликемии и не влиял на уровень гликированного гемоглобина.

В настоящее время в Японии продолжается крупномасштабное (более 18 тыс. участников, более 12 тыс. – женщины) испытание комбинированной терапии стати-

нами и ЭПК у больных с комбинированной ГЛЭ в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (Yokoama et al., 2003) [29].

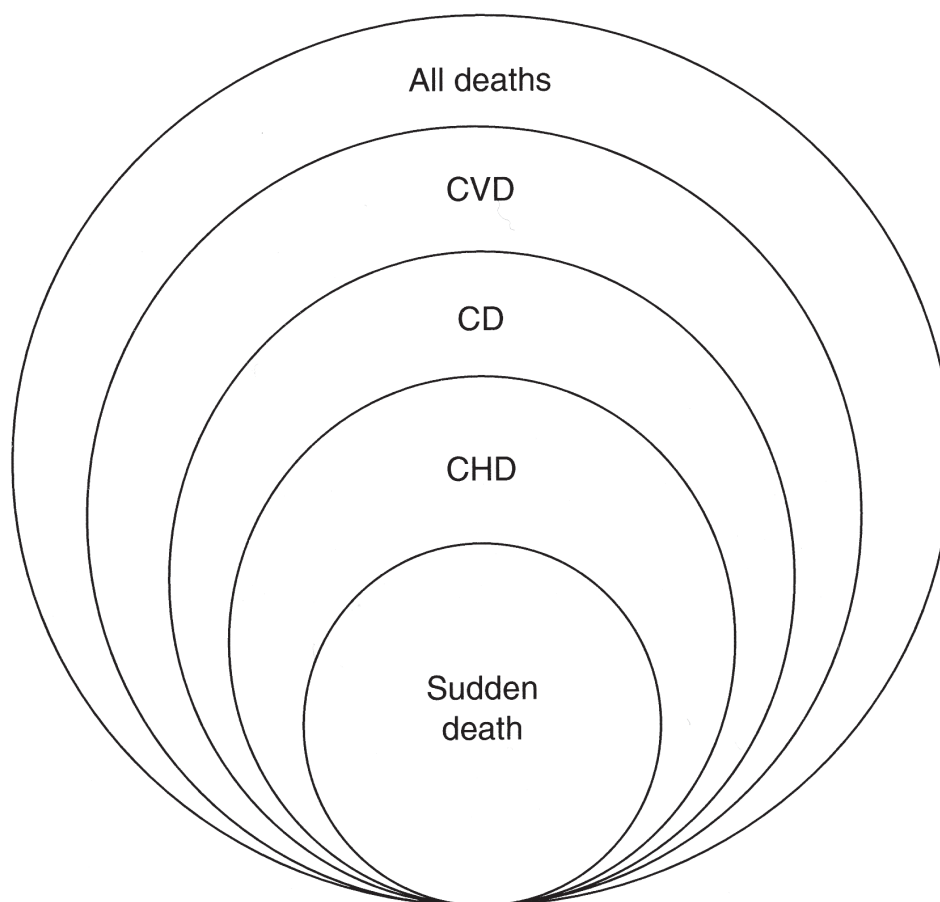
Несмотря на то, что для получения гиполипидемического эффекта необходимо применение сравнительно высоких доз ω 3–ПНЖК, их кардиопротективный эффект реализуется уже при приеме в дозе 1 г/сут, как было показано в исследовании GISSI–Prevenzione. В такой дозе ω 3–ПНЖК не оказывают значимого гиполипидемического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

Снижение уровня ТГ на фоне терапии ω 3–ПНЖК связывают как с увеличением скорости превращения ЛПОНП в ЛППП и ЛПНП, так и с прямым с торможением синтеза ТГ, возможно за счет усиления β -окисления ЖК. У экспериментальных животных обнаруживали меньшую выраженность коронарного атеросклероза по сравнению с контролем на фоне добавления к рациону ω 3–ПНЖК, хотя данные клинических работ противоречивы. В одном исследовании с ангиографическим контролем применение ω 3–ПНЖК в дозе 1,5–3 г/сут по сравнению с плацебо ассоциировалось с достоверным уменьшением прогрессирования коронарного атеросклероза (von Shucky et al., 1999) [30]; в других исследованиях какого-либо влияния ω 3–ПНЖК на прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий продемонстрировать не удалось. В многочисленных клинко-экспериментальных работах было показано, что ω 3–ПНЖК улучшают реологические свойства крови, устраняют эндотелиальную дисфункцию, подавляют продукцию воспалительных цитокинов, удлиняют время кровотечения, повышают чувствительность тканей к инсулину (Kris-Etherton et al., 2002) [31]. Небольшой гипотензивный эффект ω 3–ПНЖК (снижение АД на 5,5/3,5 мм рт.ст. на фоне приема ω 3–ПНЖК в суточной дозе более 3 г), по-видимому, связан с улучшением функции эндотелия и зависит от исходного уровня АД. Влияние ω 3–ПНЖК на свертываемость крови проявляется при их назначении в высоких дозах (4–5 г/сут) и прежде всего связано с угнетением агрегации тромбоцитов, что приводит к небольшому, клинически незначимому увеличению времени кровотечения. Сообщается также о снижении уровней фактора Виллебранда и тромбомодулина, повышении фибринолитической активности крови на фоне терапии высокими дозами ω 3–ПНЖК.

Заключение

ω 3–ПНЖК оказывают плеiotропное позитивное воздействие на организм. Однако наибольшее клиническое значение имеет их способность снижать частоту внезапной смерти как в общей популяции, так и у кардиологических больных высокого риска. Внезапная смерть составляет значительную часть неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (рис.6.). ω 3–ПНЖК могут рассматриваться как эффективное, безопасное и доступное средство первичной профилактики внезапной смерти. Будучи естественными и, подобно витаминам, незаменимыми компонентами пищи, ω 3–ПНЖК практически лишены побочных эффектов, даже при приеме в высоких дозах. Увеличение потребления ω 3–ПНЖК – эффективный способ дополнительно снизить общий сердечно-сосудистый риск. Американская

Рис.6. Структура смертности населения развитых стран (на примере популяции участников исследования GISSI-Prevenzione [15]). CVD – сердечно-сосудистая смертность; CD – смертность от заболеваний сердца; CHD – смертность от ишемической болезни сердца. Внезапная смерть составляет значительную часть общей и сердечно-сосудистой смертности, вопросы ее первичной профилактики в широкой популяции разработаны относительно слабо.



ассоциация сердца и Европейское кардиологическое общество в своих согласительных документах по профилактике ССЗ рекомендуют увеличение потребления рыбы для широкого круга населения.

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

Гиполипидемическое действие $\omega 3$ -ПНЖК также представляет большой интерес. В клинической практике в тех случаях, когда ГТГЭ не корректируется назначением статинов и изменением диеты, врач зачастую не добавляет второй гиполипидемический препарат из-за опасности серьезных побочных эффектов (фибрата, никотиновая кислота), неудобства применения (секвестранты желчных кислот) или высокой стоимости (эзетимиб). Между тем, при уровне ТГ более 1,5 ммоль/л его повышение на 1 ммоль/л увеличивает риск ССО на 4 % у мужчин и 38 % у женщин [28]. Препараты $\omega 3$ -ПНЖК предоставляют возможность эффективного снижения уровня ТГ практически без побочных эффектов. В продолжающемся исследовании AFFORD влияние терапии омакором 2 г/сут

и комбинации омакора с аторвастатином на липидные параметры у 1000 больных СД в течение 1 года; пациенты групп сравнения получают плацебо либо аторвастатин [1].

Интерес к полученным данным о положительном влиянии $\omega 3$ -ПНЖК на течение ИБС в постинфарктном периоде оказалось настолько большим, что за последнее время было инициировано несколько крупномасштабных клинических исследований с применением Омакора у больных СД, ХСН и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (Ю.А. Карпов, 2005) [1]. В исследовании GISSI-HF изучается влияние применения омакора против розувастатина и плацебо на клиническое течение и отдаленные исходы у 8 тыс. больных ХСН. В исследовании ASCEND предполагается взять под длительное наблюдение 10 тыс. лиц старше 40 лет, страдающих СД без клинических проявлений, и оценить влияние омакора и аспирина на риск сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании ORIGIN на протяжении 5 лет оценивается влияние омакора и инсулина гларгина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у 10 тыс. больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом. Исследование OCEAN призвано оценить эффективность омакора 2 г/сут в течение как минимум 7 дней по сравнению с плацебо у

больных, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии. В исследовании Risk and Prevention 15000 лиц с высоким риском ССЗ рандомизированы в группы Омакора и плацебо; продолжительность наблюдения – 5 лет.

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

Литература

1. Карпов Ю.А. Профилактика осложнений после перенесенного инфаркта миокарда: роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Сердце. 2005; 5: 264–266.
2. Bang HO et al. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657–66.
3. Kromhout D et al. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1985; 312: 1205–1209.
4. Siscovick DS et al. Dietary intake and cell membrane levels of long chain n3- polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1363–1367.
5. Albert CM et al. Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*; 2002; 346: 1113–1118.
6. Daviglius ML et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*; 1997; 336: 1046–1053.
7. Hu FB et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *J Am Med Assoc*. 2002; 287: 1815–1821.
8. Keli SO et al. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25: 328–332.
9. Asherio A. et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort study in the United States. *BMJ*. 1996; 313: 84–90.
10. Williams CM et al. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65(1):42–50.
11. Natvig H et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on the incidence of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Med* 1968; 105 (Suppl): 1–20.
12. Bemelmans WJ et al. Effect of increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 221–227.
13. Burr ML et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
14. de Legeril M et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 779–785.
15. Marchioli R. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
16. Eritsland J. et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass grafts patency. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 31–36.
17. Gapinski JP et al. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 1595–1601.
18. Billman GE et al. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 1997; 32: 1161–1168.
19. Leaf A. et al. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. *J Membr Biol*. 2005; 206(2):129–139.
20. Xiao YF et al. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. *J Membr Biol*. 2005; 206(2):141–154.
21. Christensen JH et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized controlled trial. *BMJ*. 1996; 312: 677–678.
22. Kleiger RE et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256–262.
23. Calo L et al. N–3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *JACC*. 2005; 45: 1723–1728.
24. Sellmayer A et al. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 974–976.
25. Raitt M et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. *JAMA*. 2005; 293: 2884–2891.
26. Harris WS. N–3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65 (5 Suppl): 1645S–1654S.
27. Harris WS. Nonpharmacological management of hypertriglyceridemia: focus on fish oils. *Clin Cardiol*. 1999; 22 (Suppl II): II40–II43.
28. Bhatnagar D et al. Treatment of mixed hyperlipidemia using a combination of omega-3 fatty acids and HMG CoA reductase inhibitor. *EHJ*. 2001; 3 (Suppl D): D53–D59.
29. Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*. 2003; 146(4):613–620.
30. von Shacky C. et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 554–562.
31. Kris-Etherton PM et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106: 2747–2757.