

# Омега-3-жирные кислоты в кардиологической практике

А.П.Васильев, Н.Н.Стрельцова

Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

✉ sss@cardio.tmn.ru

Эссенциальные жирные кислоты семейства омега-3 определяют жизненно важные процессы в организме. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что восполнение дефицита этих нутриентов, обусловленного особенностями современного питания, увеличением в пищевом рационе рыбы, ведет к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости. Включение в терапию омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в капсулах значительно снижает риск внезапной смерти у больных после инфаркта миокарда, увеличивает выживаемость при сердечной недостаточности, оказывает антиаритмический эффект. Цель настоящего обзора – еще раз привлечь внимание врачей к этому важному разделу медицины, напомнить о целесообразности использования омега-3-жирных кислот в качестве эффективных средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии, необходимости более широкого их применения у больных с инфарктом миокарда, при сердечной недостаточности, включении в комплексное лечение аритмии.

**Ключевые слова:** омега-3-жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Омега-3-жирные кислоты в кардиологической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 96–104. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.96-104

## Review

### Omega-3 fatty acids in cardiology practice

A.P.Vasilev, N.N.Streltsova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science. 625026, Russian Federation, Tyumen', ul. Mel'nikaite, d. 111

✉ sss@cardio.tmn.ru

#### Abstract

Omega-3 essential fatty acids have major roles in all sorts of bodily processes. Numerous observational studies demonstrate that increase consumption of fish-meal as a replacement of the nutrient deficiency caused by modern dietary habits tends to reduce risk of cardiovascular diseases. Taking omega 3 fatty acids capsules during therapy may significantly reduce sudden cardiac death in patients with a history of myocardial infarction; improve survival in congestive heart failure patients; possess antiarrhythmic effect. The main purpose of this review is to draw attention of doctors to this important therapeutic area and to remind that the use of omega-3 fatty acids is appropriate and effective for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, as well as to emphasize the necessity of its wide-ranging use in patients with myocardial infarction, heart failure, and adding in the combination therapy of arrhythmia.

**Key words:** omega-3 fatty acids, cardiovascular diseases.

**For citation:** Vasilev A.P., Streltsova N.N. Omega-3 fatty acids in cardiology practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 96–104. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.96-104

В последние десятилетия характер жизнедеятельности человека в развитых странах претерпел значительные изменения. Наряду с гиподинамией, ростом потребления алкоголя и курением табака, возрастанием нервного напряжения и отрицательных эмоций, ухудшением экологической обстановки отмечаются существенные изменения характера питания. Массовая промышленная переработка жиров, масел и содержащих их продуктов в значительной мере снизила содержание эссенциальных (незаменимых) жирных кислот (ЖК) в нашем рационе. В последние десятилетия произошло радикальное повышение потребления рафинированных жиров, при этом в структуре питания населения неуклонно снижалась доля натуральных масел, содержащих фосфолипиды и эссенциальные ЖК.

Важная биологическая роль данных соединений в организме уже априори дает основание говорить о том, что их дефицит может отразиться на состоянии здоровья больших популяций населения. Результаты многочисленных исследований убедительно подтверждают связь распространенности сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных и ряда других заболеваний с недостаточным поступлением в организм человека полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) семейства омега-3, что дает основание рассматривать эту проблему как чрезвычайно актуальную. Анализ числа публикаций (около 40 тыс. к началу 2011 г.) свидетельствует не только о высоком, но и неуклонном росте исследовательского интереса к изучению

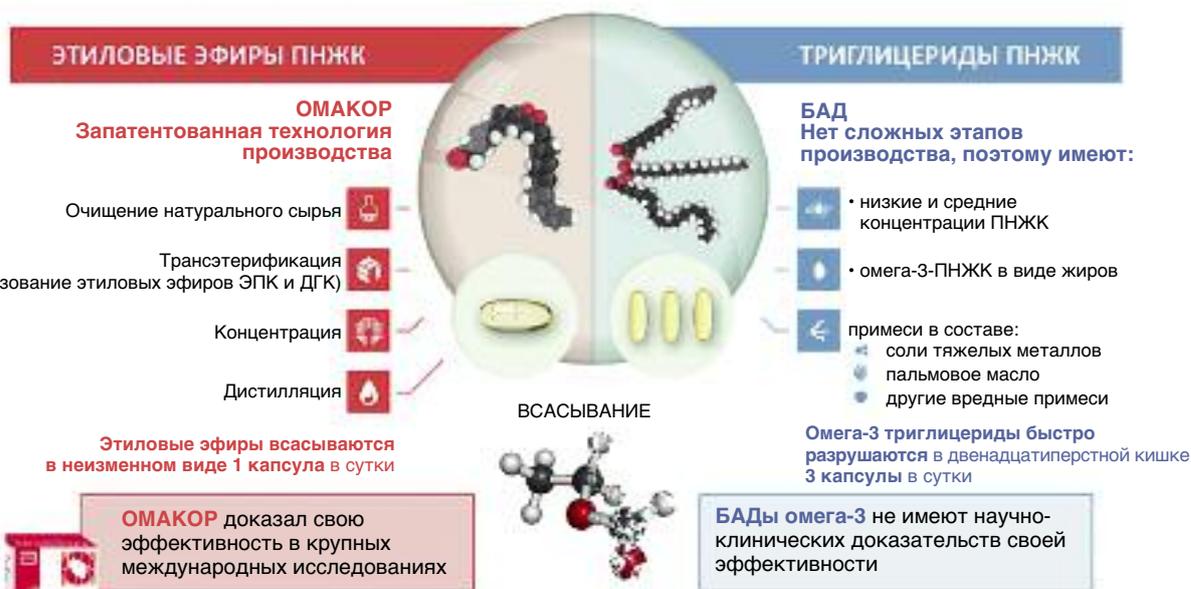
омега-3-ПНЖК в различных аспектах медицины. Причем львиная доля исследований посвящена кардиологической тематике.

Вместе с тем необходимо отметить, что на практике врачи уделяют недостаточное внимание этому разделу терапии. Нечасто омега-3-ПНЖК включаются в комплексное лечение больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), при нарушениях сердечного ритма, сердечной недостаточности. Кроме того, обилие различных БАД омега-3-ПНЖК вносит элемент путаницы в применение этих препаратов (рис. 1). Лишь рецептурный препарат омега-3-ПНЖК [Омакор (эйкозапентаеновая кислота / докозагексаеновая кислота = 1,2/1 – 90%)] имеет конкретные показания по вторичной профилактике ИМ, а также лечению гипертриглицеридемии, и входит в клинические рекомендации и стандарты по лечению кардиологических больных.

Цель данного сообщения – еще раз привлечь внимание врачей к этой важной области медицины.

В начале 1980-х годов в исследованиях датских ученых I.Dyerberg и H.Bang был выявлен крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний у коренных жителей Гренландии – эскимосов. Анализ полученных данных привел авторов к выводу, что этот факт связан с потреблением в 10 раз большего по сравнению с европейцами количества жиров морских животных с высоким содержанием ПНЖК семейства омега-3. Аналогичные результаты были получены в эпидемиологических исследованиях населения прибрежных районов Японии, Нидерландов и ряда других

Рис. 1. Отличия этиловых эфиров и триглицеридов ПНЖК\*.



\*Collins N et al. Differences between Dietary Supplement and Prescription Drug Omega-3 Fatty Acid Formulations: A Legislative and Regulatory Perspective. J Am College Nutrition 2008; 27 (6): 659–66.

стран. Эти ЖК являются незаменимыми, так как не могут синтезироваться в организме. Поэтому очень важно, чтобы они поступали в организм человека с пищей. Вместе с тем в настоящее время приблизительно 80% населения нашей страны потребляют недостаточное количество незаменимых ЖК, необходимость которых составляет 10–20% от общего количества получаемых калорий. Недостаточность этих нутриентов представляет серьезную угрозу для здоровья.

### Клиническая биохимия ЖК

Каков механизм положительного действия омега-3-ПНЖК? Прежде чем попытаться ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить, что же такое ЖК и какова их биологическая роль. ЖК представляют собой цепь углеродных атомов в количестве 16 и более. Существует более 70 разновидностей этих соединений. Они подразделяются на насыщенные, моно- и полиненасыщенные, заменимые и незаменимые. По месту расположения первой двойной связи ЖК делятся на омега – 3, 6, 9.

Таким образом, биологические свойства ЖК зависят от длины углеродной цепочки, количества двойных связей и расположения первой двойной связи.

Рассмотрение механизмов положительного действия омега-3-ПНЖК целесообразно провести вместе с другой ПНЖК – омега-6 (рис. 2). Основная омега-6-ПНЖК – линолевая – содержится в растительных жирах. Основная омега-3-ПНЖК – α-линоленовая – содержится в водорослях, планктоне, рыбе и мясе морских животных. И та и другая ПНЖК являются незаменимыми, т.е. поступают в

организм исключительно с пищей. В организме они превращаются соответственно в арахидоновую (омега-6), эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую – ДГК (омега-3) кислоты. Омега-3 и омега-6-ПНЖК конкурируют в реакциях цикло- и липооксигеназа. Арахидоновая кислота в ходе этих ферментативных процессов дает начало образованию тромбоксана (Tx)<sub>2</sub>, являющегося мощным вазоконстриктором, активатором агрегации тромбоцитов и лейкотриенов 4-й серии – мощных индукторов воспаления. ЭПК является субстратом синтеза простагландина (ПГ) с выраженными вазодилатирующими и дезагрегационными свойствами и лейкотриенов 5-й серии с противовоспалительными свойствами.

Таким образом, биологическое действие омега-3 и омега-6-ПНЖК приводит к диаметрально противоположному эффекту (рис. 3).

Естественно, эту конкурентную борьбу выигрывает тот субстрат, которого больше. Если в метаболизме доминируют ПНЖК омега-6, то в организме преобладают вазоконстрикторные и тромбогенные процессы, гиперактивация воспалительных реакций. Если повышается роль ПНЖК омега-3, то наблюдаются вазолитические, гипокоагуляционные процессы и гипеоэргическая воспалительная реакция (табл. 1).

В литературе постоянно проводится мысль о необходимости увеличения потребления продуктов, содержащих омега-3-ПНЖК, исходя из дефицита этих незаменимых соединений в организме человека в настоящее время. Однако следует помнить об оптимальном отношении омега-6 к омега-3-ПНЖК. Расчеты показывают, что это отношение

Рис. 2. Незаменимые (эссенциальные) ПНЖК омега-6 и омега-3.

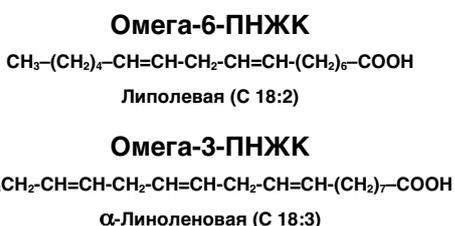


Таблица 1. Биологическое действие омега-3 и омега-6-ПНЖК

Биологическое действие	Омега-3 ПНЖК	Омега-6 ПНЖК
Воспаление	↓	↑↑
Сосудистый тонус	↓	↑↑
Агрегация тромбоцитов	↓	↑
Фибринолиз	↓↓	=
Электрическая стабильность миокарда	↑↑	=
Гипертриглицеридемия	↑↑	=

приближается к 4:1. У современных жителей Европы и США оно составляет 30 (40):1, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 45%. Эти же показатели у коренных жителей Гренландии составляют соответственно 1:1 и 7% [1]. Другая крайность – повышенный уровень омега-3-ПНЖК в тканях. Так, у эскимосов артериальная гипертония наблюдается в 3%, а геморрагические инсульты встречаются даже чаще, чем у жителей Дании, в результате выраженной гипокоагуляции.

Приведенные данные в пользу омега-3-ПНЖК не должны умилять биологического значения арахидоновой кислоты. Безусловно, она необходима для организма. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, и поскольку в условиях здоровья наиболее важным считается поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости от мелких бытовых травм, то большое значение приобретают метаболиты арахидоновой кислоты, обладающие бронхо- и вазоконстрикторными свойствами, являющиеся индукторами агрегации форменных элементов крови. В условиях здоровья, когда избыточная вазоконстрикция и бронхоконстрикция не предусмотрены, нет необходимости в избытке вазодилаторов.

Итак, незаменимые ПНЖК обеспечивают жизненно важные процессы в организме (рис. 3). Понимание этого может дать ключ к эффективному их применению в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС).

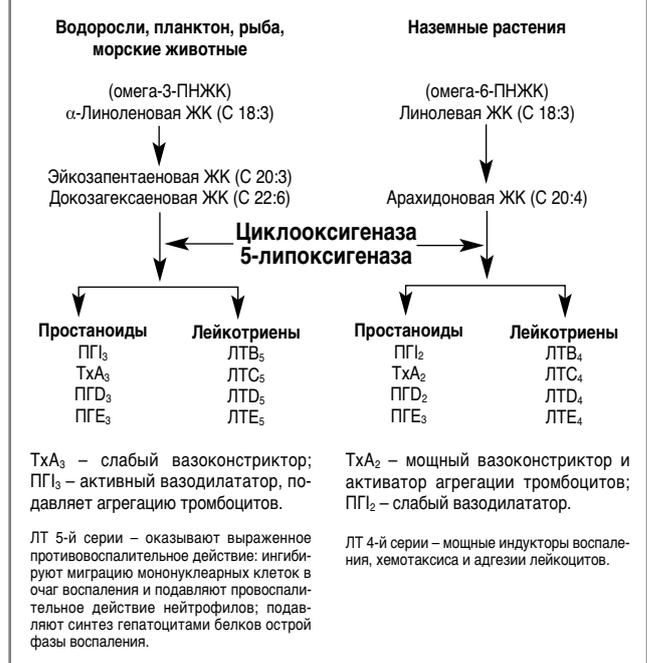
### Омега-3-ПНЖК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

D.Mozaffarian и соавт. [2] в проспективном многоцентровом популяционном исследовании Cardiovascular Health Study изучали диету 4738 лиц 65 лет и старше, исходно не страдавших сердечной недостаточностью. За 12 лет наблюдения было зарегистрировано 955 случаев застойной сердечной недостаточности. Установлено: чем больше был прием в пищу жира морских рыб, тем меньше был риск развития сердечной недостаточности ( $p=0,009$ ). Так, по сравнению лиц, употреблявших рыбу реже 1 раза в месяц, с теми, кто ел вареную или запеченную рыбу не менее 1–2 раз в неделю, риск развития сердечной недостаточности был на 20% ниже. Участники, употреблявшие рыбу 3–4 раза в неделю, снижали свой риск на 31%, более 5 раз в неделю – 32%.

Результаты исследования почти 100 тыс. пожилых мужчин, не имевших признаков ИБС, продемонстрировали, что с увеличением количества потребляемой рыбы частота сердечных сокращений уменьшалась. Даже после поправки на такие важные факторы, как возраст, курение и уровень физической активности, потребление рыбы оставалось достоверным предиктором частоты сердечных сокращений. Кроме того, потребление рыбы коррелировало со снижением уровней систолического, диастолического артериального давления, триглицеридов и увеличением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

В исследовании АГТІСА изучались состояние здоровья, диета, физическая активность, а также определялся ряд лабораторных параметров у 1514 мужчин и 1528 женщин – жителей Афин и его окрестностей. Все участники были разделены на три группы в зависимости от того, насколько они придерживались традиционной средиземноморской диеты, включающей большое количество ПНЖК класса омега-3. Оказалось, что по сравнению с теми, кто не придерживался средиземноморской диеты (1-я терциль), у лиц из 3-й терцили были на 20% ниже уровни С-реактивного белка, 17% – интерлейкина-6, 15% – гомоцистеина, 14% – лейкоцитов периферической крови и 6% – фибриногена. Полученные результаты послужили основанием для S.Chrysoshoou и соавт. [3] утверждать, что благопри-

Рис. 3. Конкуренция ЭПК и ДГК с арахидоновой кислотой за образование ПГ и лейкотриенов.



ятный эффект средиземноморской диеты связан с ее влиянием на процесс воспаления.

В другом широкомасштабном исследовании были проанализированы данные пожилых жителей 10 стран Европы, участвовавших в проекте EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition). Степень приверженности человека средиземноморской диете оценивалась по 10-балльной системе. Среди 74 607 мужчин и женщин 60 лет и старше, исходно не страдавших онкологическими заболеваниями, ИБС и не переносивших инсульт, соблюдение средиземноморской диеты ассоциировалось со снижением риска общей смертности. Так, увеличение приверженности диете на 2, 3 или 4 балла сопровождалось снижением риска смерти на 8, 11 и 14% соответственно.

Американские ученые из Северо-Западного университета проанализировали результаты эксперимента по изучению зависимости употребления рыбных блюд и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи наблюдали в течение 30 лет более 2 тыс. рабочих корпорации «Уэстер электрик» и пришли к выводу, что регулярное включение в еженедельный рацион рыбы снижает риск смерти от ИМ на 44%.

Немалый интерес представляют результаты исследования, представленные H.Iso и соавт. [4]. Авторы в течение 14 лет наблюдали 80 тыс. американок среднего возраста. У тех из них, кто 2–3 раза в неделю ел рыбу, частота инсультов была в 2 раза меньше по сравнению с теми, кто рыбу не употреблял. При этом не отмечено увеличения частоты геморрагических инсультов у тех, кто ел рыбу 5 или более раз в неделю.

Наблюдения в течение 25 лет за 1931 мужчиной (к моменту включения в исследование у них не было клинических симптомов ИБС) показали, что в группе лиц, не употреблявших рыбу, смертность от ИБС была на 11% выше [5].

Сравнительно недавно подведены итоги наблюдения за 21 454 здоровыми мужчинами в рамках американского исследования Physician's Health Study. За 17 лет в этой когорте произошло 94 случая внезапной смерти. Анализ показал, что наблюдалась обратная связь между исходным уровнем омега-3-ПНЖК в крови мужчин и частотой внезапной смерти. У мужчин с высоким уровнем содержания длинноцепочечных ЖК (ЭПК и ДГК) риск внезапной смерти был статистически значимо ниже [1].

**Таблица 2. Содержание омега-3-ПНЖК в рыбе и морепродуктах, г**

Продукт	Содержание ЭПК и ДГК в 100 г продукта (пищевая порция)	Содержание продукта, обеспечивающее потребление 1 г ЭПК и ДГК
Тунец (свежий)	0,28–1,51	66–367
Атлантический лосось	1,28–2,15	42,5–70,9
Скумбрия	0,4–1,85	54–250
Атлантическая сельдь	2,01	50
Радужная форель	1,15	87
Сардины	1,15–2,0	50–87
Палтус	0,47–1,18	85–213
Тунец (консервированный)	0,31	323
Треска	0,28	357
Пикша	0,24	417
Сом	0,18	556
Карп	1,00–1,10	91–100
Окунь	0,20–0,60	167–500
Камбала или морской язык	0,49	204
Семга	1,00–1,40	71–100
Устрицы	0,44	227
Креветки	0,32	313
Гребешки	0,2	500
Крабы	0,20–0,40	250–500

Впечатляющие результаты были получены в другом проспективном исследовании, посвященном здоровью медицинских сестер, – Nurses Health Study. Был проанализирован характер питания 84 688 женщин. Исходно возраст участниц составлял 34–59 лет, ни у кого не было признаков ИБС. За 16 лет наблюдения зарегистрировано 484 смерти от ИБС и 1029 нефатальных ИМ. Мультивариационный анализ показал, что коронарная смерть случалась статистически значимо реже среди тех женщин, которые чаще питались рыбой или употребляли препараты омега-3-ПНЖК [6]. Важно подчеркнуть, что наиболее высокий протективный эффект омега-3-ПНЖК наблюдался в группах высокого риска.

Обширные эпидемиологические данные свидетельствуют об антиатерогенном действии ПНЖК семейства омега-3. В настоящее время можно считать доказанным, что употребление ПНЖК сопровождается более низкими значениями уровней триглицеридов, общего холестерина, аполипопротеина A<sub>2</sub>, фибриногена, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и более высокой концентрацией холестерина ЛПВП. Показано, что ежедневный прием рыбы в количестве 35 г уже является эффективной профилактикой атеросклероза и сопряжен с 50% снижением смертности от коронарной болезни сердца [7]. В наблюдении D.Kromhout и соавт. [8] 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 [9]. У лиц, употреблявших рыбу 1–2 раза в неделю, уровень заболеваемости и смертности от ИБС был статистически значимо ниже, чем у тех, кто не ел рыбы вообще; 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 омега-3-ПНЖК в мембранах эритроцитов [10]. В этой и других работах продемонстрировано, что потребление 5,5 г омега-3-ПНЖК обеспечивало оптимальное их содержание в крови [1]. 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 [11]. В крупнейшем эпидемиологическом исследовании США NHANES у женщин белой расы, употреблявших рыбу чаще 1 раза в неделю, риск инсульта был в 2 раза ниже.

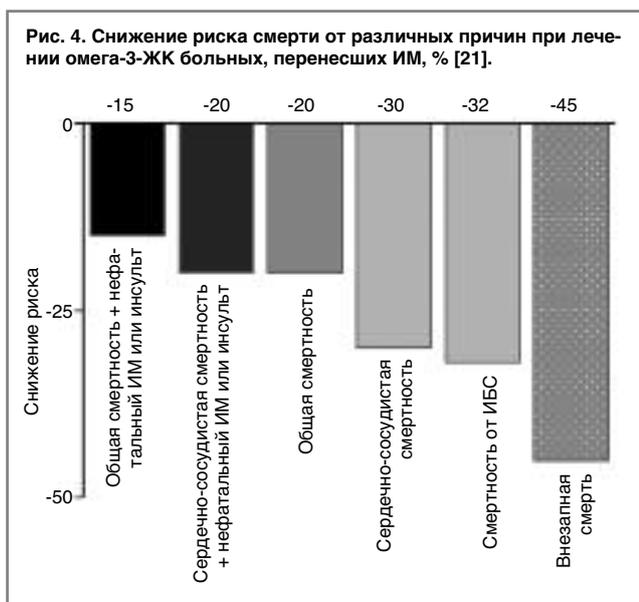
Существенная связь между употреблением продуктов моря и снижением риска развития коронарной болезни сердца помимо указанных данных убедительно продемонстрирована в других крупных исследованиях: MRFIT (1986 г.), Zutphen study (1985 г.), Multiple Risk Factor Interventional Trial (1992 г.), Honolulu Heart Program (1996 г.), Lyon Diet Heart Study (1999 г.), Indian trial by Singh and colleagues (1992 г.) и др. К настоящему времени опубликованы результаты более 25 проспективных исследований по оценке эффективности применения омега-3-ПНЖК с целью первичной профилактики ИБС. В 12 когортных исследованиях статистически доказано положительное влияние на прогноз выживаемости при условии активного потребления рыбы.

Приведенные данные дают представление о ПНЖК семейства омега-3 как о средстве, обладающем антиатеросклеротическим действием, и обосновывают его применение для первичной профилактики атеросклеротических заболеваний. Основываясь на результатах многочисленных проспективных исследований, группа экспертов Американской кардиологической ассоциации разработала рекомендации по первичной профилактике ИБС, включающие как минимум дважды в неделю употребление жирной глубоководной рыбы. Лицам с гипертриглицеридемией показано употребление 2–4 г ЭПК и ДГК в виде биологически активных добавок.

В то же время среднее потребление рыбы в США превышает 1–13 г в день [30]. По данным обследования, проведенного Институтом питания РАМН, в среднем потребление рыбы и рыбопродуктов в России составляет 9 кг в год на одного члена семьи. Это ниже рекомендуемого профилактического уровня (30–40 г жирной рыбы в день, обеспечивающие 600–800 мг омега-3-ПНЖК), да и не все используемые рыбопродукты содержат в достаточном количестве омега-3-ЖК.

Следует отметить, что факт профилактического действия рыбных продуктов справедлив при употреблении вареной или запеченной рыбы. У любителей жареной рыбы профилактический эффект не проявляется. По-видимому, в процессе термической обработки длинноцепочечные ЖК претерпевают физико-химические изменения и утрачивают свои биологические свойства. Кроме того, как показывают исследования, различные породы рыб отличаются содержанием омега-3-ПНЖК (табл. 2). Более всего ЖК данного семейства содержится в глубоководных видах рыб, обитающих в холодных водах: лососе, макреле, сельде, семге, тунце, форели. К этому списку можно добавить следующих представителей Обского бассейна: муксун, нельма, осетр, пелядь.

Таким образом, далеко не полные данные, представленные в настоящем обзоре, дают основание говорить о способности ПНЖК семейства омега-3 предупреждать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению ряда авторов, применение очищенных длинноцепочечных ЖК оказывается более эффективным в первичной профилактике атеросклероза, чем назначение ингибиторов синтеза холестерина [12].



При употреблении рыбы как источника омега-3-ПНЖК необходимо выполнение определенных условий: часто (не менее 2 раз в неделю) использовать **жирные сорта рыбы**, применять правильную **кулинарную обработку**, соблюдать диету с **ограничением** потребления **насыщенных жиров** и достаточным **приемом** природных **антиоксидантов** (витамины А, С, Е).

#### Омега-3-ПНЖК в лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в лечении ИМ, обусловленный улучшением оснащения блоков интенсивной терапии, ранним использованием внутривенных тромболитиков, применением первичной ангиопластики, повсеместным использованием перечисленных ранее лекарственных препаратов с доказанным положительным прогностическим эффектом, это заболевание остается одной из основных причин смертности во всех развитых странах мира. Почти 1/2 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в США происходит внезапно [13]. К сожалению, использование с профилактической целью современных антиаритмических препаратов «... в лучшем случае является противоречивым, в худшем – сопряжено с возможностью неблагоприятного действия» [14].

Таким образом, очевидна потребность в разработке эффективного и доступного средства лечения и профилактики внезапной смерти. Одним из таких средств являются препараты концентрированных и высокоочищенных этиловых эфиров омега-3-ПНЖК. Широкий спектр биологического действия ПНЖК семейства омега-3, включающий гипополидемический, антиромбогенный, противовоспалительный, мембраностабилизирующий, иммуномодулирующий, вазолитический и другие эффекты, явился предпосылкой для организации длительных клинических исследований. В одном из первых подобных исследований (DART) соблюдение диеты с высоким содержанием рыбных продуктов и омега-3-ПНЖК в течение 2 лет привело к снижению общей смертности (снижение относительного риска на 29%) среди 2033 мужчин с ранее перенесенным ИМ [15].

У аналогичного контингента больных увеличение линоленовой (омега-3) ЖК в виде изготовленного из рыбьего жира маргарина в течение 5 лет снизило смертность от ИБС на 73%. D.Siskovick и соавт. [10] было продемонстрировано, что применение ДГК в дозе 5,5 г в месяц привело к уменьшению коронарной летальности на 50%.

В определенной мере об эффекте эссенциальных ЖК можно судить по результатам Лионского исследования:

605 пациентов, перенесших ИМ, были рандомизированы в группы средиземноморской диеты, богатой омега-3-ПНЖК, или стандартной диеты. Через 27 мес в группе средиземноморской диеты общая смертность была на 70%, а сердечно-сосудистая смертность – на 76% ниже, чем в контрольной группе.

В некоторых исследованиях показано, что диета с достаточным потреблением ПНЖК из рыбных продуктов способствует замедлению прогрессирования ангиографически подтвержденного коронарного атеросклероза [16]. Клинически важные результаты были получены в исследовании OCEAN [17], показавшие, что включение ЭПК и ДГК в терапию приводят к снижению воспаления бляшки и ее стабилизации. Применение омега-3-ПНЖК в дозе 3,4 г в день после аортокоронарного шунтирования (n=610) статистически значимо снизило риск развития окклюзий шунтов с 37% (контроль) до 33% (основная группа) [18].

В плацебо-контролируемом двойном слепом Азиатском исследовании с участием перенесших ИМ 360 пациентов, в котором одна группа получала капсулы с рыбьим жиром (ЭПК+ДГК 1,8 г/сут), а другая – капсулы с маслом горчичных семян ( $\alpha$ -линоленовая кислота 2,9 г/сут) в течение одного года, относительный риск повторной острой ишемии миокарда в группе, получавшей капсулы с рыбьим жиром, оказался ниже на 48%, чем в контрольной группе [19].

С применением рыбьего жира связывались надежды на профилактику рестеноза коронарных артерий после их баллонной ангиопластики. Несмотря на положительные результаты в ряде исследований, в других анализах этот эффект не подтвердился [20].

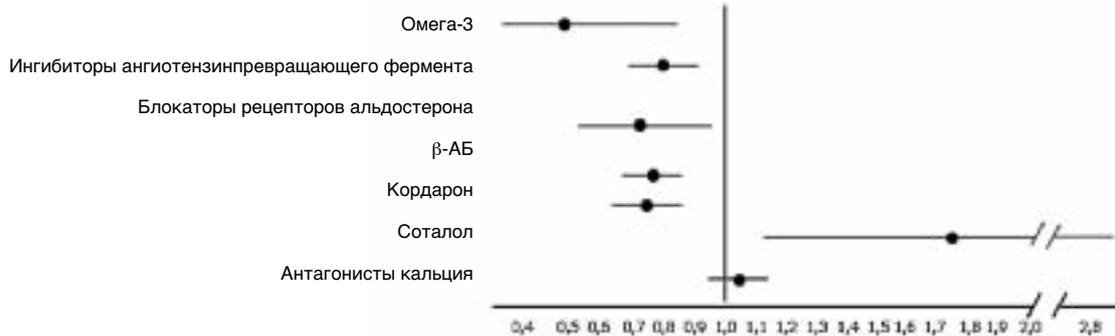
Самым крупным на сегодняшний день исследованием по вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, является кооперативное исследование GISSI-Prevenzione [21], включавшее 11 324 пациента. Период наблюдения – 3,5 года; 1/2 больных получали 1 г омега-3-ПНЖК – препарат Омакор, остальные – стандартное лечение. Базовая терапия включала антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), 46% пациентов получали статины. Положительный эффект в отношении выживаемости больных проявился уже через 3 мес лечения омега-3-ПНЖК – статистически значимо снижалась общая смертность, а через 4 мес риск внезапной смерти уменьшился более чем на 1/2. Существенное снижение риска сердечно-сосудистой, коронарной и коронарной смерти отмечалось после 6–9 мес приема препарата Омакор.

К концу исследования (3,5 года) у больных, получавших Омакор, отмечено статистически значимое снижение риска внезапной смерти на 45%, смерти от ИМ – 32%, общей смертности – 20% (рис. 4). Установлено, что омега-3-ПНЖК оказывают положительное влияние вне зависимости от приверженности больных соблюдению здорового питания. Положительные эффекты ПНЖК не уменьшали также такие неблагоприятные факторы, как курение, артериальная гипертония или сахарный диабет и были одинаково выражены у пациентов, принимавших или не принимавших аспирин или  $\beta$ -АБ. Чрезвычайно важен тот факт, что снижение смертности от всех причин на фоне приема препарата Омакор происходило независимо от приема статинов.

В этом исследовании общая смертность в контрольной группе неуклонно возрастала с 6,1 до 22,2% по мере снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка сердца с 50% и более до 40% и менее. У пациентов, получавших высокоочищенные омега-3-ПНЖК, показатели смертности были ниже, чем в контрольной группе, при любом значении ФВ. Более того, отмечалась статистически значимая тенденция к росту выживаемости, обусловленная приемом омега-3-ПНЖК, по мере снижения ФВ.

Сравнение эффективности омега-3-ПНЖК с препаратами, используемыми для вторичной профилактики ИБС,



**Рис. 5. Влияние различных препаратов на частоту риска внезапной смерти у больных с ИБС [14].**

показало, что улучшение выживаемости при приеме ЖК этого семейства у больных, перенесших ИМ, сопоставимо с другими лекарственными средствами (рис. 5).

В 2008 г. были опубликованы результаты масштабного (более 7 тыс. пациентов) исследования GISSI-HF, продемонстрировавшего, что прием Омакора в дозе 1 г/сут сопровождался снижением общей смертности у больных с сердечной недостаточностью на 9% и частоты госпитализаций, связанных с развитием желудочковой тахикардии, на 28% [22]. При этом было выявлено благоприятное влияние препарата на ремоделирование сердца. Данное обстоятельство послужило основанием для включения Омакора в дополнение к основным средствам лечения сердечной недостаточности, что отражено в последних российских рекомендациях.

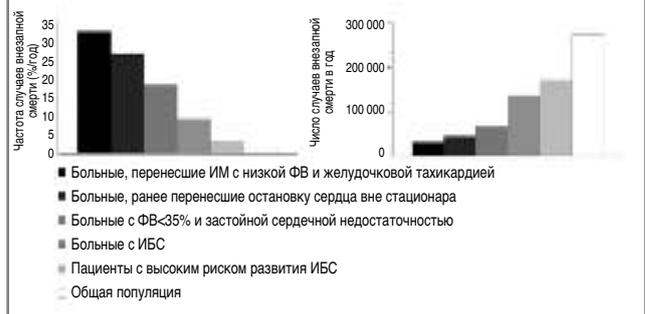
Имеются данные, что омега-3-ПНЖК приводят к увеличению ФВ левого желудочка и снижают частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией [23].

Таким образом, результаты клинических исследований показали, что омега-3-ПНЖК могут быть использованы для вторичной профилактики ИБС и прежде всего с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений после ИМ. Рост выживаемости больных в данном случае происходит в основном за счет снижения риска внезапной смерти, что, по-видимому, обусловлено их антиаритмическими свойствами.

На основе существующих на сегодняшний день данных доказательной медицины Американская ассоциация сердца выпустила рекомендации, согласно которым пациенты с доказанной ИБС должны потреблять примерно 1 г ЭПК и ДПК в день, в то время как лица без ИБС должны потреблять жирную рыбу не менее 2 раз в неделю.

### Антиаритмические эффекты омега-3-ПНЖК

Несмотря на то что существует большое число антиаритмических средств, все они обладают недостатками: сравнительно невысокой эффективностью (50–70%); большинству из них свойственно аритмогенное действие, причем вероятность аритмического эффекта возрастает с увеличением тяжести поражения сердца; нередко наблюдаются экстракардиальные побочные явления. Все это нашло отражение в европейских и американских рекомендациях, где для длительного лечения желудочковых аритмий предлагается использовать только β-АБ, Кордарон и соталол [24]. В этой связи влияние омега-3-ПНЖК на способность снижать частоту внезапной смерти приобретает первостепенное значение. Механизм антиаритмического действия омега-3-ПНЖК, по-видимому, определяется множеством факторов. Однако первостепенное значение придается способности ЭПК и ДПК угнетать быстрый входящий натриевый ток, а также предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием за счет модулирования активности медленных кальциевых каналов и активации Са-АТФазы. Омега-3-ПНЖК также снижают чувствительность мио-

**Рис. 6. Частота случаев внезапной смерти и число случаев внезапной смерти в разных группах больных и общей популяции [13].**

карда к β-адренергической стимуляции, с чем могут быть связаны такие эффекты, как снижение частоты сердечных сокращений в покое и увеличение вариабельности ритма сердца [25–27].

В работе L.Calo и соавт. (2005 г.) показано, как прием омега-3-ПНЖК статистически значимо снижал частоту возникновения фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования [28]. В нескольких трудах продемонстрирован хороший антиаритмический эффект у больных с желудочковой аритмией [29, 30], в том числе рефрактерной и медикаментозной терапии [31]. В другом исследовании [32] у 40 больных с пароксизмальными предсердными тахикардиями лечение омега-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут в течение 4 мес сопровождалось снижением числа эпизодов аритмии на 59%.

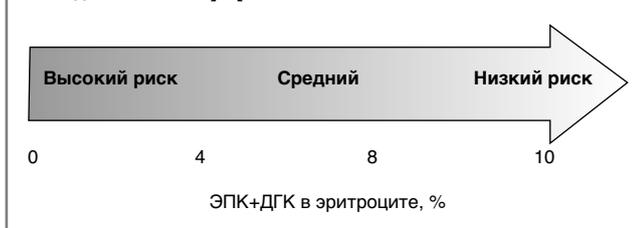
Рассматривая вопросы аритмии и внезапной сердечной смерти, следует остановиться еще на одном аспекте. На рис. 6 представлена диаграмма Майербурга. Слева – частота случаев внезапной смерти в процентах у различных континентов лиц. Риск внезапной смерти наиболее выражен у пациентов с низкой ФВ левого желудочка, желудочковой тахикардией, остановкой сердца в анамнезе, признаками сердечной недостаточности. Именно им показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Но, если исходить из абсолютных количественных показателей, основными «поставщиками» внезапной смерти являются больные с невысоким риском, т.е. без надежных предвестников, в силу их большого количества (правая часть рисунка). Понятно, что всем пациентам, перенесшим ИМ, имплантировать кардиовертеры-дефибрилляторы нерационально, да и не оправдано из-за высокой стоимости и сложности применения. Сомнительные перспективы имеет также повсеместное назначение антиаритмических препаратов в силу их малой эффективности и опасности. В данном случае средством улучшения прогноза могут стать омега-3-ПНЖК.

Таким образом, применение омега-3-ПНЖК в аритмологии представляется многообещающим, особенно в комбинации с противоаритмическими препаратами.

Таблица 3. Состав препаратов омега-3-ПНЖК, % [34]

Препараты	Суммарное содержание омега-3-ПНЖК	ЭПК+ДГК	Насыщенные ЖК
Атероблок (Lysi HF, Исландия)	71,53	59,57	4,49
Омега-3 форте плюс (Adipharm EAD, Болгария)	65,21	56,94	5,46
Викинг Омега-3 форте (Pharmatech AS)	72,7	60,67	4,12
Омакор (Solvay Pharmaceuticals, Дания)	93,35	87,25	0

Рис. 7. Предложенные зоны риска смертности в зависимости от индекса омега-3 [20].



### Омега-3-индекс

Установленная связь между высоким уровнем омега-3-ПНЖК в крови и снижением риска сердечно-сосудистых событий, прежде всего внезапной сердечной смерти, дает основание предположить, что омега-3-индекс (процентное количество ЭПК и ДГК в мембране эритроцитов от общего количества ЖК) может явиться объективным фактором риска внезапной сердечной смерти. Для проверки этой гипотезы С.Альберт и соавт. [1] был выполнен квартильный анализ концентрации незаменимых ЖК этого класса в эритроцитах с разным риском фатальных аритмий. Согласно полученным данным риск подобных аритмий для высшего квартиля был снижен на 90%. Результаты этого исследования указывают на то, что уровень омега-3 в эритроцитах может использоваться в качестве фактора риска внезапной смерти. На основании имеющихся данных предложены зоны риска в зависимости от величины омега-3-индекса. Защитный уровень соответствует индексу 8% и более, высокий риск смерти от ИБС наблюдается при индексе омега-3 4% и менее (рис. 7). В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что по сравнению с омега-3-индексом, равным 7–8%, этот показатель менее 4% ассоциируется с 10-кратным повышением риска внезапной смерти. Имеющиеся данные свидетельствуют о его высокой корреляции с другими факторами риска внезапной смерти.

Поскольку большинство клинических исследований, доказавших эффективность омега-3-ПНЖК, проводилось с использованием высокоочищенного рецептурного препарата омега-3-ПНЖК Омакор (единственный препарат омега-3-ПНЖК, зарегистрированный в России), то распространять полученные данные в полной мере на биологически активные добавки омега-3-ПНЖК не совсем корректно. Сегодня рынок представлен многочисленными биологически активными добавками омега-3-ПНЖК, отличающимися различной степенью очистки, содержанием ЭПК и ДПК, насыщенных жиров и холестерина. В работе К.Сче и соавт. [33] проведен анализ некоторых образцов капсул с рыбьим жиром, производимых разными компаниями. В содержимом капсул находилось в среднем 31,9% омега-3-ПНЖК и 1,4% омега-6-ПНЖК. Остальные жировые компоненты были представлены насыщенными ЖК в количестве до 32%. Таким образом, в исследуемых образцах содержится примерно равное количество ПНЖК и насыщенных ЖК, что, безусловно, существенно ограничивает, а иногда и нивелирует проявление положительных свойств омега-3-ПНЖК. Значительный разброс в содержании ПНЖК и насыщенных ЖК в различных капсулах с

рыбьим жиром объясняет описанные в литературе различия в их эффекте.

В табл. 3 представлены принципиальные отличия рецептурного препарата Омакор от биологически активной добавки омега-3-ПНЖК.

Таким образом, основываясь на теоретических предположениях и результатах многочисленных клинических исследований, можно рекомендовать более широкое применение омега-3-ПНЖК, прежде всего рецептурного препарата Омакор, единственным препаратом с доказанным клиническим эффектом, больным, перенесшим инфаркт миокарда, пациентам с нарушением ритма, особенно с высоким риском внезапной смерти, больным с хронической сердечной недостаточностью; они могут с успехом использоваться в комбинации со статинами при гипертриглицеридемии.

### Литература/References

- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood PUFAs and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113–8.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH et al. Cardiac Benefits of Fish Consumption May Depend on the Type of Fish Meal Consumed. *Circulation* 2003; 107: 1372–7.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 152–8.
- Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *J Am Med Assoc* 2000; 285: 304–12.
- Shekele RB, Missell LV, Paul O et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815–21.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ et al. Fish consumption and the 30 year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046–53.
- Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1990; 7: 173–6.
- Kris-Etherton PM. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–57.
- Siscovick DS, Raghunathan TE et al. Dietary intake and cell membrane levels of long chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1363–7.
- Keli SO et al. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25: 328–32.
- Caro J, Klittich W, McGuire A. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ* 1997; 315: 1577–82.
- Myerburg RJ, Spooner PM. Opportunities for sudden death prevention: Directions for new clinical and basic research. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 177–85.
- Priori G, Allet E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.
- 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 (DART). *Lancet* 1989; 2 (8666): 757–61.
- Erkkila AT, Mattman NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res* 2006; 47: 2814–9.
- Результаты исследования OCEAN (Omacor Carotid Endarterectomy Intervention Trial). XIV Международный симпозиум по атеросклерозу. Рим, 18–22 июня 2006. / Rezultaty issledovaniia OCEAN (Omacor Carotid Endarterectomy Intervention Trial). XIV Mezhdunarodnyi simpozium po aterosklerozu. Rim, 18–22 iunia 2006. [in Russian]
- Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31–6.

19. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Br Med J* 2006; 332: 752–60.
20. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4 (5/6): 385–91.
21. Dietary supplementation with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
22. GISSI-HF investigators. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223.
23. Nodari S, Triggiani M, Campia U et al. Effects of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 870–9.
24. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099–140.
25. Leaf A et al. Membrane Effects of the  $\omega$ -3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. *J Membr Biol* 2005; 206 (2): 129–39.
26. Xiao YF et al. The Antiarrhythmic Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. *J Membr Biol* 2005; 206 (2): 141–54.
27. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Клинико-профилактические аспекты применения  $\omega$ -3 жирных кислот в медицине. Тюмень: Экспресс, 2010. / Vasilev A.P., Strel'tsova N.N., Sekisova M.A. i dr. Kliniko-profilakticheskie aspekty primeneniia  $\omega$ -3 zhirnykh kislot v meditsine. Tiumen': Ekspress, 2010. [in Russian]
28. Calo L, Biabconi L, Colivicchi F et al.  $\omega$ -3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723–8.
29. Singer P, Wirth M. Can  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 153–9.
30. Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И. и др. Антиаритмическая эффективность  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма. *Кардиология*. 2010; 12: 41–6. / Nifontov E.M., Shikhaliev D.R., Bogachev M.I. i dr. Antiaritmicheskaia effektivnost'  $\omega$ -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot u bol'nykh stabil'noi ishemicheskoi bolezni'u serdtsa s zheludochkovymi narusheniami ritma. *Kardiologiia*. 2010; 12: 41–6. [in Russian]
31. Дженкинс Н.П., Дэвидсон Н.К., Беннет Д.Г. Успешное лечение желудочковой тахикардии, рефрактерной к медикаментозной терапии, при дополнительном назначении препарата  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот. *Обзоры клин. кардиологии*. 2009; 18: 10–4. / Dzhhenkins N.P., Davidson N.K., Bennet D.G. Uspeshnoe lechenie zheludochkovoii takhikardii, refrakternoi k medikamentoznoi terapii, pri dopolnitel'nom naznachenii preparata  $\omega$ -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot. *Obzory klin. kardiologii*. 2009; 18: 10–4. [in Russian]
32. Biscione F, Totteri A, De Vita A et al. Effect of  $\omega$ -3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias [in Italian]. *Ital Heart J (Suppl.)* 2005; 6: 53–9.
33. Chee KM, Gong JX, Rees DMG et al. Fatty acid content of marine oil capsules. *Lipids* 1990; 25 (9): 523–8.
34. Есинов А.В.  $\omega$ -3 жирные кислоты в медицине: диагностика, подходы к лечению. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 2012. / Esinov A.V.  $\omega$ -3 zhirnye kisloty v meditsine: diagnostika, podkhody k lecheniiu. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. 2012. [in Russian]
35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грачева О.Н. Мировой опыт  $\omega$ -3 ПНЖК. Крупномасштабные клинические исследования  $\omega$ -3 ПНЖК: об эффективности, доказательности и перспективах. *Сердце*. 2011; 5: 263–72. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Gracheva O.N. Mirovoi opyt  $\omega$ -3 PNZhK. Krupnomasshtabnye klinicheskie issledovaniia  $\omega$ -3 PNZhK: ob effektivnosti, dokazatel'nosti i perspektivakh. *Serdtshe*. 2011; 5: 263–72. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васильев Александр Петрович** – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности науч. отдела клинической кардиологии Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр». E-Mail: sss@cardio.tmn.ru

**Стрельцова Нина Николаевна** – науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности науч. отдела клинической кардиологии Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр».

13-14/11/17, МОСКВА

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Интенсивная терапия
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Экстракорпоральные методы детоксикации
- Регенеративная и персонализированная медицина
- IT технологии в практической медицине
- Донорство органов и тканей человека
- Школа трансплантационной координации ФМБА России
- Трансплантология

### ОРГАНИЗАТОРЫ

ФМБА России Федеральное медико-биологическое агентство  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна  
ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского  
ФГАУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко  
Федерация анестезиологов и реаниматологов  
Национальная Ассоциация в области донорства и трансплантологии

### КОНТАКТЫ

Ерохина Екатерина  
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 176  
E-mail: 2ibmc2017@gmail.com

[www.ibmc-cc2017.ru](http://www.ibmc-cc2017.ru)

