

ПРИМЕНЕНИЕ n-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 90% (ОМАКОР) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заключение совещания экспертов 4 декабря 2010 года

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в Российской Федерации, что определяет важность разработки и внедрения в клиническую практику эффективных средств их первичной и вторичной профилактики. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что увеличение потребления n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с пищей вызывает снижение сердечно-сосудистого риска. Так, еще в середине прошлого века была отмечена чрезвычайно низкая заболеваемость ИБС у гренландских эскимосов, основу пищевого рациона которых составляли рыба и морепродукты [1]. В дальнейшем была установлена более низкая частота развития фатального инфаркта миокарда в регионах со схожими пищевыми традициями (Япония, Китай, страны средиземноморского региона) по сравнению со странами Центральной Европы и США. Защитным фактором, с которым связывали низкую смертность от ИБС, оказалось высокое содержание в крови местных жителей n-3 ПНЖК [2,3]. В экспериментальных исследованиях показано, что n-3 ПНЖК обладают антиаритмическими свойствами, улучшают эндотелиальную функцию, снижают агрегацию тромбоцитов, концентрацию триглицеридов в крови, оказывают противовоспалительное действие, влияют на синтез эйкозаноидов, повышают стабильность атеросклеротической бляшки [4].

Экспериментальные и эпидемиологические данные послужили основанием для изучения защитных эффектов n-3 ПНЖК в клинических исследованиях, однако результаты их оказались неоднозначными. Частично это могло отражать неоднородность исследований, включая выбор источников n-3 ПНЖК, их состав и дозы, особенности сопутствующей диеты, длительность лечения и т.п. В декабре 2010 г. в Москве состоялось совещание экспертов под председательством профессора В.А. Сулимова (Москва), на котором были обобщены результаты клинических исследований n-3 ПНЖК. Основное внимание было уделено Омакору — стандартизированному рецептурному препарату, содержащему 90% эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот. На совещании были рассмотрены следующие вопросы: 1) n-3 ПНЖК 90% у больных хронической сердечной недостаточностью; 2) n-3 ПНЖК 90% у

больных с желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти; 3) n-3 ПНЖК 90% у больных с фибрилляцией предсердий; 4) n-3 ПНЖК 90% у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (первичная профилактика); 5) Омакор и другие источники n-3 ПНЖК.

n-3 ПНЖК 90% у больных хронической сердечной недостаточностью

Важность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяется постоянным увеличением числа пациентов, неблагоприятным течением заболевания и высокой смертностью. В развитых странах мира распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0%. По данным Фремингемского исследования, в 1948-1988 гг. ведущими причинами ХСН были ишемическая болезнь сердца (54%), ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (31%) и артериальная гипертензия без ИБС или ревматических пороков сердца (24%).

Современная фармакотерапия ХСН включает в себя хорошо изученные группы лекарственных средств, в том числе ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов альдостерона, вазодилаторы, негликозидные инотропные средства, дезагреганты и антикоагулянты, а также антиаритмические средства. Однако в клинической практике многие пациенты с ХСН получают неадекватное лечение. Например, по данным исследования ЭПОХА-ХСН [5], в Российской Федерации β-адреноблокаторы назначали лишь 14% больных ХСН, диуретики — 14%, ингибиторы АПФ — 37,2%, сердечные гликозиды — 7%, блокаторы альдостероновых рецепторов — 0,8%. В исследовании ЭПОХА-О-ХСН, в котором изучалось качество амбулаторной помощи больным ХСН, ингибиторы АПФ получали 75% пациентов, β-адреноблокаторы — 57,8%, диуретики — 41,5%, сердечные гликозиды — 5,8% [6]. Эти данные были получены в начале 2000-х г., поэтому теоретически ситуация за последние годы могла улучшиться. Однако, по данным исследования SHIFT, завершившегося в 2010 г., только 26% пациентов с ХСН получали β-адреноблокаторы в целевой дозе [7]. При

этом 1/2 целевой дозы препаратов этой группы достигли только около половины пациентов.

Попытки применения новых лекарственных средств для лечения больных ХСН за последнее время не увенчались большим успехом. В частности, исследования CORONA и GISSI-HF не подтвердили эффективность статинов, на которые возлагались большие надежды. Следует отметить, что статины были неэффективными даже у пациентов с ХСН ишемического генеза, у которых риск смерти от сердечной недостаточности превосходил риск развития других сердечно-сосудистых исходов.

В то же время, обнадеживающие результаты были получены при применении n-3 ПНЖК 90% на фоне стандартной терапии у пациентов с систолической ХСН любой этиологии. В исследовании GISSI-HF более чем у 7000 пациентов с ХСН лечение n-3 ПНЖК 90% привело к снижению общей смертности на 9% по сравнению с плацебо (а в выборке пациентов, принимавших исследуемые препараты в соответствии с протоколом, — на 14%) и уменьшению частоты госпитализаций вследствие желудочковых нарушений ритма [8]. Снижение абсолютного риска смерти по любой причине составило 1,8%, а число больных, которых необходимо пролечить n-3 ПНЖК 90% для предупреждения одного случая смерти (NNT), — 56. Абсолютный риск смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам снизился на 2,3% (NNT — 44). При изучении эффекта n-3 ПНЖК 90% на сократительную функцию миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией было показано благоприятное влияние препарата на ремоделирование левого желудочка [9]. Предварительные расчеты показали, что включение Омакора в схему терапии пациентов с ХСН оправданно и с фармакоэкономической точки зрения.

Таким образом, n-3 ПНЖК 90% дополнили арсенал препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Результаты исследования GISSI-HF свидетельствуют о целесообразности применения Омакора в сочетании со стандартными средствами у пациентов с ХСН, что отражено в российских рекомендациях по диагностике и лечению этого состояния, где n-3 ПНЖК 90% отнесены к основным средствам для лечения ХСН.

n-3 ПНЖК 90% у пациентов с желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти

В 2006 г. были опубликованы рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) [10]. Можно только удивляться тому, насколько немногочисленны группы лекарственных средств и конкретные препараты с доказанной эффективностью, которые были рекомендо-

ваны экспертами для первичной и вторичной профилактики ВСС. Эффективность β -адреноблокаторов не вызывает сомнений, поэтому при отсутствии абсолютных противопоказаний их следует назначать всем пациентам с высоким риском ВСС. У пациентов с ИБС эффективными средствами профилактики ВСС считают статины (I класс рекомендаций). По мнению авторов рекомендаций, из прямых антиаритмических препаратов III класса для лечения желудочковых аритмий у пациентов со структурными изменениями сердца следует применять только амиодарон (в том числе в сочетании с β -адреноблокаторами) и соталол. Хотя оба препарата обладают доказанной антиаритмической эффективностью у пациентов с желудочковыми аритмиями, тем не менее, возможность снижения риска ВСС при лечении амиодароном до сих пор подвергается сомнению, а соталол и вовсе не увеличивает продолжительность жизни больных.

Этот короткий список лекарственных средств для длительного лечения желудочковых аритмий и профилактики ВСС замыкают n-3 ПНЖК (класс рекомендаций II, причем с весьма высоким уровнем доказательств — Б). Основой для включения нового класса препаратов в рекомендации американских и европейских экспертов послужили результаты крупномасштабного итальянского исследования GISSI Prevenzione [11]. В этом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в течение 3,5 лет в 172 центрах, участвовали более 11 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда не более чем за 3 месяца до рандомизации. Применение n-3 ПНЖК по сравнению с плацебо привело к статистически значимому снижению общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности — на 30%, внезапной смертности — на 45%.

После публикации этих данных в 2002 г. были завершены еще, по крайней мере, 3 небольших исследования, в которых изучалась эффективность n-3 ПНЖК в профилактике ВСС у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами [12–14]. В одном исследовании n-3 ПНЖК по эффективности достоверно превосходили плацебо, во втором достоверно уступали плацебо, в то время как третье исследование подтвердило эффективность изучавшегося препарата (во всех исследованиях применялся не Омакор).

И, наконец, в плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF лечение n-3 ПНЖК у пациентов с ХСН помимо снижения сердечно-сосудистой и общей смертности привело к снижению частоты госпитализаций, связанных с развитием желудочковой тахикардии, на 28% [8].

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют рекомендовать n-3 ПНЖК 90% в качестве дополнительных средств пациентам с ИБС и желудочковыми нарушениями ритма для снижения риска ВСС.

n-3 ПНЖК 90% у больных с фибрилляцией предсердий

Патогенез фибрилляции предсердий (ФП), по-видимому, зависит от ряда факторов. ФП изменяет электрофизиологические и структурные свойства предсердий (ремоделирование), что способствует сохранению и рецидивированию аритмии за счет вовлечения основных механизмов аритмогенеза. Ремоделирование предсердий повышает предрасположенность к возникновению эктопических импульсов или очагов циркуляции возбуждения (re-entry). Имеются данные о том, что *n-3* ПНЖК влияют на патологическое ремоделирование предсердий при ФП. Благоприятные эффекты *n-3* ПНЖК у пациентов с ФП могут отражать (1) профилактику электрофизиологического и структурного ремоделирования в результате прямого действия на основные электрофизиологические показатели (рефрактерность и проведение, снижение триггерной активности), уменьшения воспаления и оксидативного стресса; (2) улучшение гемодинамики.

В нескольких работах выявлено значительное снижение риска развития ФП в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование и получавших *n-3* ПНЖК до операции [15,16]. Имеются сведения об улучшении результатов электрической и медикаментозной кардиоверсии, уменьшении частоты рецидивов ФП, а также снижении частоты смерти и госпитализаций по причине ФП при добавлении *n-3* ПНЖК к стандартной антиаритмической терапии. Существуют исследования, показавшие положительный эффект *n-3* ПНЖК после радиочастотной абляции. В то же время, в некоторых исследованиях польза *n-3* ПНЖК не была доказана, особенно у пациентов без структурных изменений сердца.

Применение *n-3* ПНЖК 90% представляется многообещающим, особенно в комбинации с мембрано-стабилизирующими противоаритмическими препаратами и блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. В будущих исследованиях необходимо выделить группы больных с ФП, у которых польза *n-3* ПНЖК максимальна, а также определить оптимальные дозировки. В настоящее время проводятся рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования OPERA ($n=1600$) и FORWARD ($n=1500$), которые помогут уточнить роль *n-3* ПНЖК 90% в профилактике ФП.

n-3 ПНЖК 90% у больных с факторами риска

В японском исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) изучалась эффективность эйкозопентаеновой кислоты в дозе 1,8 г/сут в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов у 18 645 пациентов с гиперлипидемией (ИБС страдали 3 664 из них) [17]. Для лечения гиперлипидемии применяли симvastатин 5 мг или правастатин 10 мг. Длительность на-

блюдения составила в среднем 4,6 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя ВСС, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию ангиопластику/стентирование или коронарное шунтирование. При применении эйкозопентаеновой кислоты частота этих исходов снизилась на 19% ($p=0,011$) по сравнению с контрольной группой. Представляет интерес тот факт, что положительные результаты были получены в популяции пациентов с высоким исходным уровнем *n-3* ПНЖК.

Опираясь на обнадеживающие результаты исследования JELIS, в последние годы активно изучается роль *n-3* ПНЖК 90% в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов, в частности у больных сахарным диабетом без доказанной коронарной болезни сердца (ASCEND; $n=10\,000$), у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без инфаркта миокарда в анамнезе (GISSI R&P; $n=12\,000$) и у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или начальной стадией сахарного диабета (ORIGIN; $n=12\,580$) [4]. Результаты данных исследований помогут уточнить показания к применению *n-3* ПНЖК.

Омакор и другие источники n-3 ПНЖК 90%

n-3 ПНЖК в большом количестве содержатся в жире морских рыб. В эпидемиологических исследованиях установлено, что регулярное употребление рыбы и морепродуктов ассоциируется со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и других исходов. Хотя польза средиземноморской диеты, которая в частности предполагает увеличение количества рыбы в рационе, в сердечно-сосудистой профилактике, особенно первичной, не вызывает сомнения, тем не менее, одной диеты для проявления положительных свойств *n-3* ПНЖК явно недостаточно. Во-первых, диета не позволяет четко дозировать поступление *n-3* ПНЖК в организм человека и поддерживать их постоянный уровень в крови. Во-вторых, ее эффективность может зависеть от условий приготовления пищи. Например, в популяционном исследовании CHS не была подтверждена польза употребления жареной рыбы, в то время как риск развития ФП и нефатального инфаркта миокарда значительно снизился при регулярном употреблении вареных рыбных продуктов [18]. И, наконец, в-третьих, в исследованиях GISSI-Prevenzione и GISSI-HF был установлен дополнительный эффект *n-3* ПНЖК 90% у пациентов, соблюдавших средиземноморскую диету.

В состав других возможных источников *n-3* ПНЖК входят различные жирные кислоты, часть из которых негативно влияет на сердце и может даже вызывать аритмии. Кроме того, подобные продукты содержат различные примеси (продукты окисления, ртуть и др.), ухудшающие переносимость лечения и вызывающие другие нежела-

тельные изменения (усиление оксидантного стресса и т.п.). Безрецептурные источники n-3 ПНЖК либо не изучались в клинических исследованиях у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, либо результаты подобных исследований не подтверждали их эффективность (например, исследование Alpha Omega) [19]. Таким образом, биологически активные добавки или безрецептурные источники n-3 ПНЖК не могут гарантировать ни эффективность, ни безопасность лечения.

Омакор — это стандартизированный рецептурный препарат, который производится в современных условиях в соответствии со строгими спецификациями, не предусматривающими наличие каких-либо примесей. Безопасность Омакора хорошо изучена, а эффективность доказана в клинических исследованиях.

Заключение

Эффективность n-3 ПНЖК 90% (Омакор) наиболее убедительно доказана у больных сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе. У пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма Омакор в первую очередь следует применять в качестве дополнения к антиаритмической терапии при наличии ИБС и/или ХСН. Продолжаются исследования Омакора у пациентов с фибрилляцией предсердий (FORWARD, OPERA), которые помогут уточнить роль препарата у данных больных. Крайне важное значение имеет оценка роли Омакора в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов. Показания к его применению в клинической практике будут уточнены в крупных исследованиях (в целом более 40 000 пациентов), которые проводятся в настоящее вре-

мя. Доказательная база Омакора, по-видимому, не может быть перенесена на другие источники n-3 ПНЖК.

Участники совещания экспертов:

1. Председатель: В.А. Сулимов — профессор, д.м.н., руководитель Секции нарушений ритма сердца Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
2. Р. Коппато — профессор, президент Европейского Кардиологического Аритмологического Общества (European Cardiac Arrhythmia Society; ECAS), руководитель центра клинической аритмологии и электрофизиологии клиники Сан-Донатто Миланезе (Милан, Италия)
3. Ю. Халкокс — профессор, руководитель кардиоваскулярной исследовательской группы, Университет кардиологии (Кардифф, Великобритания)
4. А.В. Ардашев — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ФПО ФМБА, зав. отд. хир. кардиологии ГБН:83 ФМБА РФ
5. С.А. Бойцов — профессор, д.м.н., первый зам. генерального директора РКНПК
6. Ю.М. Лопатин — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ВолМА, зав. отд. кардиологии ВолКД
7. С.В. Моисеев — профессор кафедры терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова
8. Б.А. Татарский — профессор, д.м.н., зав. отделом нарушений ритма сердца ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова
9. С.Н. Терещенко — профессор, д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, председатель секции неотложной кардиологии ВНОК, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ
10. Ю.В. Шубик — профессор, д.м.н., руководитель Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий, первый зам. председателя секции ВНОК по нарушениям ритма

Литература

1. Sinclair H.M. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 1953; 12:69–82.
2. Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J. et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(3):324–332.
3. Harris W. Omega-3 fatty acids: the «Japanese» factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(6):425–427.
4. Tsaregorodtsev D.A., Gavva E.M., Sulimov V.A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Diseases of Cardiovascular System. *Kardiologiya* 2010; 50(9):56–62. Russian (Царегородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2010; 8: 56–62).
5. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2006; 7 (3): 112–115. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (3): 112–115).
6. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Patients with chronic heart failure in Russia's outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment: study EPOCH-O-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2004; 5 (1): 4–7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2004; 5 (1): 4–7).
7. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885.
8. GISSI-HF investigators. 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; 372(9645): 1223–1230.
9. Gheorghiadu M. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Society of America 2010 Scientific Meeting*; September 15, 2010; San Diego, CA. Late-breaking clinical trials II.
10. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2006; 27(17): 2099–2140.
11. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 447–455.
12. Raitt M., Connor W., 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; 293(23): 2884–2891.
13. Leaf A., Albert C., Josephson M. et al., for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112(18): 2762–2768.
14. Brower I., Zock P., Camm A. et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295(22): 2613–2619.
15. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1723–1728.
16. Panov A.V., Tatarskiy B.A., Gordeev M.L., Nilk R.Ya. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacother Cardiol* 2008; 3: 26–30. Russian (Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008; 3: 26–30).
17. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090–1098.
18. Mozaffarian D., Lemaitre R., Kuller L. et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107(10): 1372–1377.
19. Kromhout D., Giltay E., Geleijnse J., for the Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015–2202.