

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях

Закирова А.Н.*, Закирова Н.Э.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

В обзоре представлены результаты ранее выполненных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В экспериментальных работах показано, что ω -3 ПНЖК проявляют антиаритмические эффекты, улучшают функцию эндотелия, оказывают противовоспалительное действие, влияют на реологические свойства крови, снижают концентрацию триглицеридов и повышают стабильность атероматозной бляшки. В крупномасштабных клинических исследованиях установлена высокая эффективность применения ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца, для снижения риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, уменьшения общей смертности и частоты госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Представляется перспективным дальнейшее изучение при ССЗ клинической эффективности стандартизированных по качеству и количественному составу рецептурных препаратов ω -3 ПНЖК по сравнению с другими их источниками.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):209-217. DOI:10.20996/1819-6446-2022-03-01.

Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases

Zakirova A.N.*, Zakirova N.E.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

This review presents the results of previously performed epidemiological, experimental and clinical studies indicating the use of ω -3 PUFA (polyunsaturated fatty acids) contributes to reduce the risk of developing cardiovascular diseases. Experimental studies have shown ω -3 PUFA are exhibiting antiarrhythmic effects, improving endothelial function, showing an anti-inflammatory effect, affecting the rheological properties of blood, reducing triglyceride concentrations, and increasing the stability of atheromatous plaque. Wide-scale clinical trials have established high efficacy of ω -3 PUFA in primary and secondary prevention of coronary heart disease. It is found to reduce the risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Also, reduces overall mortality and hospitalization rates due to cardiovascular causes in patients with chronic heart failure. Clinical efficacy among cardiovascular diseases of the prescription drugs ω -3 PUFA standardized by qualitative and quantitative compositions to be studied further in a comparison to the other medications with similar make-up.

Keywords: ω -3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases, ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, chronic heart failure.

For citation: Zakirova A.N., Zakirova N.E. Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):209-217. DOI:10.20996/1819-6446-2022-03-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zinfira.67@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной общей смертности населения России, повышения частоты госпитализации и потери трудоспособности более чем в 50% случаев [1]. По данным исследования SWEDHEART с 1995 по 2009 гг. после внедрения новых лечебных подходов, таких как двойная антиагрегантная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов ангиотензинпревра-

щающего фермента произошло существенное снижение ежегодной смертности при инфаркте миокарда (ИМ) – с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет показатели смертности вышли на плато и остаются неизменными [2], поэтому актуален поиск новых возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в лечении и профилактике ССЗ [3-7]. В ряде эпидемиологических исследований, выполненных с начала 80-х годов прошлого века,

Received/Поступила: 01.02.2022

Accepted/Принята в печать: 21.03.2022

установлено, что увеличение потребления рыбы отрицательно взаимосвязано с частотой развития ССЗ [8]. По мнению ряда ученых возможное воздействие повышенного приема рыбы на развитие ССЗ, по-видимому, может быть обусловлено протективными эффектами длинноцепочечных ω -3 ПНЖК – особенно эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозогексаеновой (ДГК) кислот, которые содержатся в значительном количестве в жире и мясе морских рыб и животных [9].

Гипотеза о том, что ω -3 ПНЖК, содержащиеся в пище, могут благоприятно влиять на течение и прогноз ССЗ, впервые была выдвинута на основании результатов обследования эскимосов Гренландии по сравнению с данными жителей центральной Дании. Показано, что среди эскимосов Гренландии, которые употребляют в пищу большое количество китового и тюленевого мяса, а также морской рыбы, практически не встречались такие заболевания, как ИМ, сахарный диабет и бронхиальная астма [10]. По мнению исследователей значимое снижение распространенности ССЗ среди эскимосов Гренландии объясняется подвижным образом жизни аборигенов, а также обусловлено питанием преимущественно рыбой и мясом морских животных, богатых ω -3 ПНЖК. Кроме того, в исследованиях Н.О. Bang и J. Dueberg [11] было показано, что уровни общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови эскимосов Гренландии были значительно ниже, чем концентрация липидов, зарегистрированная у жителей центральной Дании. В другой работе оценивали сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность аборигенов Аляски за 1980-1986 гг. при сопоставлении с данными смертности приезжих (мигрантов) [12]. Показано, что у аборигенов, которые родились и жили на Аляске, имелись более низкие показатели смертности от ССЗ, (отношение рисков [ОР] 0,67, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,55-0,81) [7,12]. Кроме первых ретроспективных эпидемиологических исследований, в которых установлена обратная зависимость между распространенностью, повышенной смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) и количеством потребления рыбы, имеются и проспективные наблюдения, подтверждающие высказанное выше положение. Так, в The Honolulu Heart Program (Программа Гонолулу по изучению болезней сердца) при наблюдении в течение 23 лет за 8006 японцами, проживающими в Гонолулу (Гавайи, США), установлено, что отрицательное влияние курения на сердце (раннее развитие и более тяжелое течение ИБС) нивелируется у лиц, в основном питающихся рыбой и мясом морских животных [13]. В дальнейшем была продемонстрирована более низкая частота развития фатального ИМ 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 и ССЗ, являлся высокий уровень ω -3 ПНЖК в крови местных жителей.

В экспериментальных исследованиях установлено, что ω -3 ПНЖК выполняют важные функции в организме и, являясь незаменимыми компонентами клеточных мембран, влияют на функционирование ферментов и ионных каналов кардиомиоцитов (КМЦ), а также модифицируют состав жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран [7,14]. Все длинноцепочечные (>17 атомов углерода) ω -3 ПНЖК – важные составляющие биологических мембран (миокард, сетчатка глаза, центральная нервная система, мускулатура). Кроме того, ω -3 ПНЖК являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов – модуляторов тромбогенеза, артериального давления, воспаления и иммунных процессов [7,14]. В экспериментальных исследованиях показано, что ω -3 ПНЖК обладают антиаритмическими эффектами, улучшают функцию эндотелия, оказывают противовоспалительное действие, влияют на синтез эйкозаноидов, ингибируют агрегацию тромбоцитов и снижают уровень ТГ, повышают стабильность атеросклеротической бляшки [15]. Противовоспалительная функция ω -3 ПНЖК при ССЗ и их влияние на электрофизиологические свойства миокарда, гемодинамику и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) осуществляется через снижение активности транскрипционного фактора NF- κ B [16], что обусловлено активацией рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR- α и γ) [17], регулирующих транскрипцию генов и их влияние на мембранные каналы и белки. Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК реализуются за счет стабилизирующего воздействия на мембраны КМЦ, блокады активности рецепторов растяжения и укорочения рефрактерного периода сердца. Кроме того, ω -3 ПНЖК оказывает прямое электрофизиологическое воздействие на некоторые ионные каналы в миокарде, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые, натрий-кальциевые обменные каналы [18,19]. Имеются данные, что антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК может проявиться за счет удлинения относительного рефрактерного периода и повышения напряжения, необходимого для деполяризации мембраны КМЦ [7,20].

Таким образом, ω -3 ПНЖК принадлежат к эссенциальным биологическим соединениям, ответственным за регуляцию многочисленных функций мембран, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, оказывают воздействие на активность факторов транскрипции и экспрессию генов, а также синтез липидных медиаторов [6]. Кроме того, ω -3 ПНЖК подавляют синтез и секрецию липопротеидов очень низкой плотности в печени, угнетают липогенез и повышают активность липопротеиновой липазы. Выраженный гиполипиде-

мический эффект ω -3 ПНЖК обусловлен уменьшением концентрации ТГ [7].

Результаты ранее выполненных экспериментальных и эпидемиологических исследований явились предпосылкой для изучения протективных эффектов ω -3 ПНЖК в крупномасштабных клинических работах, результаты которых будут представлены в данном обзоре.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в первичной и вторичной практике сердечно-сосудистых заболеваний

При анализе данных 25 проспективных когортных исследований, в которых оценивали риск развития осложнений ССЗ в зависимости от содержания ω -3 ПНЖК в организме, установлена обратная взаимосвязь между уменьшением частоты тяжелых осложнений при ССЗ и высоким уровнем ЭПК и ДГК в тканях [3,21].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о высокой эффективности применения ω -3 ПНЖК для первичной и, особенно, вторичной профилактики ССЗ. Так, в японском исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) [22] изучалась эффективность применения ЭПК в дозе 1,8 г/сут в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов у 18645 пациентов с гиперлипидемией и уровнем ХС не менее 6,5 ммоль/л. Из наблюдаемых лиц 3644 страдали ИБС, им проводилась вторичная профилактика ССЗ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу приема ЭПК в дозе 1800 мг/сут со статином ($n=9326$) и группу лиц, получавших только статинотерапию ($n=9319$). Длительность наблюдения составила в среднем 4,6 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала внезапную сердечную смерть (ВСС), фатальный и нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию, ангиопластику/стентирование или коронарное шунтирование. В группе пациентов, получавших ЭПК в сочетании со статином, было достигнуто 19% снижения частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69-0,95; $p=0,011$). Представляют интерес данные о том, что позитивные результаты были получены в популяции пациентов с высоким исходным уровнем ω -3 ПНЖК.

В РКИ DART (Diet and Reinfarction – Trial), выполненном более 30 лет назад, была проведена оценка эффективности диеты, предусматривающей обязательное потребление в рационе питания рыбы не менее 2 р/нед [23]. В исследование было включено 2033 мужчин с недавно перенесенным ИМ. Учеными установлено, что высокое потребление морепродуктов, богатых ω -3 ПНЖК, способствовало снижению общей смертности в течение 2 лет на 29%. При этом протективный эффект рыбной диеты в снижении сердечно-

сосудистого риска реализовался в основном за счет снижения смертности от ИБС и уменьшения эпизодов желудочковых тахикардий [23].

Помимо этих ранних клинических исследований в литературе представлены данные еще ряда работ, в которых продемонстрировано использование ω -3 ПНЖК в различных популяциях больных. Эффективность применения ω -3 ПНЖК в исследованиях с «твердыми» конечными точками показана в четырех важных проектах – крупное итальянское исследование GISSI-Prevenzione [24,25], японское исследование JELIS [22], GISSI-HF [26], REDUCE-IT [27], а также обсуждена в мета-анализе [28]. Результаты исследований GISSI-Prevenzion и GISSI-HF будут представлены ниже.

В 2019 г. завершилось РКИ REDUCE-IT (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent-Ethyl-Intervention Trial) с участием 8179 пациентов, в котором доказано позитивное влияние препарата ω -3 ПНЖК (икосапент этила) на течение и прогноз пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сахарным диабетом 2 типа [27]. Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе у пациентов ССЗ или сахарного диабета 2 типа в сочетании со следующими изменениями липидов: достигнутый целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности $>1,03$ ммоль/л и $<2,6$ ммоль/л на фоне терапии статинами; концентрация ТГ $>2,3$ ммоль/л и $<5,6$ ммоль/л соответственно.

Большинство пациентов до рандомизации получали терапию статинами умеренной (61,9%) и высокой (31,5%) интенсивности. После рандомизации 8179 пациентов стали получать лечение икосапент этилом 4 г/сут или плацебо в течение 4,9 года. В конце исследования по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия) было достигнуто снижение ОР на 25% ($p<0,001$). Согласно результатам вторичного анализа, было выявлено статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,98; $p=0,03$). Среднее снижение уровня ТГ у пациентов, получающих икосапент этила составило 18%, а в группе плацебо – 2,2%.

В систематическом обзоре и метаанализе A. Sekikawa и соавт. оценивалось влияние высокодозовой терапии ω -3 ПНЖК (≥ 3 г/сут, >6 мес) на течение атеросклероза коронарных и каротидных артерий [28]. По основным результатам исследования высокодозовая терапия ω -3 ПНЖК способствовала значимому замедлению прогрессии атеросклероза и предупреждению сердечно-сосудистых событий [28]. Между тем известно, что прогрессирование атеросклероза с многососудистым поражением коронарных и каротидных артерий может ассоциироваться с высоким риском развития острых

коронарных и церебральных событий с фатальным исходом. Поэтому результаты исследования A. Sekikawa и соавт. [28], свидетельствующие об эффективности комплексного воздействия ω -3 ПНЖК на течение коронарного и каротидного атеросклероза, хорошо согласуются с данными РКИ REDUCE-IT, в котором продемонстрировано, что высокодозовая терапия препаратом ω -3 ПНЖК не только контролирует уровень ТГ, но и существенно улучшает прогноз, снижая сердечно-сосудистую смертность [7,27].

Помимо успешных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности использования ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ, были проведены менее успешные, «нейтральные» исследования, такие как ASCEND (A Study of cardiovascular Events in Diabetes) [29], и VITAL (The Vitamin D and Omega-3 Trial) [30], направленные на оценку роли ω -3 ПНЖК в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов. В исследовании ASCEND было включено 15480 пациентов с сахарным диабетом без ССЗ, при этом применение ω -3 ПНЖК не способствовало снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный ИМ, инсульт, ТЭЛА (первичная конечная точка) [29].

В исследовании VITAL, в котором участвовал 25871 человек на «обычном» уровне риска ССЗ у населения, также не продемонстрировано статистически значимого снижения серьезных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) [30].

Однако представляются важными данные о том, что в исследованиях ASCEND и VITAL установлены позитивные результаты по вторичным конечным точкам, таким как снижение риска сосудистой смертности в исследовании ASCEND и уменьшение частоты ИМ в исследовании VITAL.

10 лет назад были представлены результаты исследования OMEGA по вторичной профилактике ССЗ [31], в котором участвовал 3851 больной, перенесший острый ИМ. Оценивали эффективность применения ω -3 ПНЖК (ЭПК по 400 мг/сут в сочетании с ДГК по 380 мг/сут) в течение года. Однако применение ω -3 ПНЖК в данном исследовании по вторичной профилактике ИБС оказалось недостаточно эффективным и не влияло значимо на показатели смертности и сердечно-сосудистых осложнений [31].

STRENGTH – крупное международное исследование с «твердыми» конечными точками, в котором изучалось влияние ω -3 карбоновых кислот (ω -3 КК) у 13078 пациентов из 675 исследовательских центров 22 стран с атерогенной дислипидемией [32].

После рандомизации больные получали 4 г ω -3 КК (n=6539), или кукурузное масло в качестве контроля (n=6539) в дополнение к стандартной терапии, вклю-

чая статины. Исследование закончилось досрочно ввиду отсутствия эффективности влияния ω -3 КК по первичной конечной точке. Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, операция коронарного шунтирования, нестабильная стенокардия) установлена у 12% больных основной группы и у 12,2% в группе контроля.

В группе пациентов, принимавших ω -3 КК, чаще встречались желудочно-кишечные побочные эффекты (24,7%) по сравнению с контролем (14,7%), а также был значимо повышен риск развития фибрилляции предсердий (ОР 1,69; 95% ДИ 1,29-2,21; p<0,01) [32].

Следует полагать, что вторичные анализы полученных данных и последующие публикации по STRENGTH позволят определить место ω -3 КК как в профилактике, так и лечении больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений с гипертриглицеридемией [32].

Таким образом, результаты анализа РКИ JELIS, GISSI Prevenzione, GISSI-HF, DART, REDUCE-IT и ряда мета-анализов свидетельствуют о высокой эффективности применения ω -3 ПНЖК как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ. В то же время в менее успешных, «нейтральных» исследованиях эффективность ω -3 ПНЖК не установлена, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества 2021 г., по профилактике ССЗ рекомендовано использовать ω -3 ПНЖК в продуктах питания, а у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (или очень высоким) и уровнем ТГ > 1,5 ммоль/л (135 мг/дл), несмотря на лечение статинами и изменение образа жизни, рекомендовано добавление ω -3 ПНЖК в дозе 4 г/день в комбинации со статинами (уровень доказательности IIB) [33].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике желудочковых аритмий и внезапной смерти

ССЗ являются главной причиной смерти населения всей планеты, при этом 20% пациентов умирают внезапно [34]. Частота эпизодов ВСС в популяции ежегодно составляет 1,4 на 100 тыс. населения [35]. Известно, что в большинстве случаев основными механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии: желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК в наибольшей степени обусловлены их влиянием на ионные каналы мембран КМЦ. Установлено, что при ишемии миокарда мембраны КМЦ теряют защитные ω -3 ПНЖК: ЭПК и ДГК. При лечении ω -3 ПНЖК ЭПК и ДГК могут

встраиваться в поврежденные мембраны КМЦ и восстанавливают их работу, позитивно влияя на деятельность специальных ионных каналов в мембранах КМЦ, ответственных за их сократительную функцию [36]. Включение ω -3 ПНЖК в мембраны КМЦ подавляет их электрическую возбудимость и предотвращает риск развития желудочковых аритмий и возникновения ВСС.

Наибольший вклад в антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК реализуется посредством ингибирования вольтаж-зависимых натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, изменения некоторых компонентов калиевых и натрий-кальциевых обменных каналов в сердце, а также осуществляется через межклеточные взаимодействия [5, 18]. Определены антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК, реализующиеся через ингибирование перегрузки мембран КМЦ кальцием и повышение активности «медленных» кальциевых каналов [5, 37], усиление деятельности $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы [38] и снижение активности потенциал-зависимых натриевых каналов [39].

Кроме того, имеются данные, что ω -3 ПНЖК оказывают позитивное воздействие на состояние вегетативной нервной системы, при этом нарушение ее баланса потенцируют возникновение аритмий и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [18].

Значимый интерес представляют результаты проспективного наблюдения 21454 здоровых мужчин в рамках американского исследования «Physician's Health Study» [13]. За 17 лет наблюдения среди этих лиц зарегистрированы 94 эпизода внезапной смерти. Результаты исследования установили существование обратной взаимосвязи между концентрацией ω -3 ПНЖК в крови мужчин и частотой внезапной смерти ($p < 0,007$). Продemonстрировано, что у мужчин с высоким уровнем ω -3 ПНЖК риск возникновения внезапной смерти был значимо ниже [13]. Сопоставимые результаты были установлены и в другом проспективном американском исследовании, посвященном здоровью 84688 здоровых медицинских сестер, которые наблюдались в течение 16 лет [13]. Коронарные события и внезапная смерть развивались значимо реже среди тех женщин, которые наиболее часто питались рыбой или употребляли ω -3 ПНЖК.

Существенный интерес представляют результаты крупномасштабных клинических исследований, в которых изучали антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК и их влияние на прогноз, частоту желудочковых аритмий и риск ВСС. К наиболее изученным лекарственным средствам, широко используемым в реальной клинической практике, относится препарат Омакор (Abbott Laboratories, США), в состав которого включена высокая концентрация этиловых эфиров ω -3 ПНЖК (46% этилового эфира ЭПК и 38% этилового эфира ДГК). Хо-

рошая доказательная база применения ω -3 ПНЖК была установлена во многих крупных РКИ [24-26, 40]. Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК были продемонстрированы в самом крупном, плацебо-контролируемом исследовании по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий и оценке влияния терапии на прогноз, в крупномасштабном итальянском исследовании GISSI-Prevenzione (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) [24, 25]. В исследование были включены 11324 пациента, перенесших ИМ давностью менее 3 мес. После рандомизации 5668 больных получали в дополнение к стандартной терапии ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут. Средний период наблюдения составил 3,5 года. У пациентов, получавших комбинацию ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 1000 мг/сут по сравнению с группой контроля частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный Q-ИМ и инсульт) снизилась на 15% ($p=0,023$). Применение ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут уже через 90 дней способствовало значимому снижению общей смертности на 20% ($p=0,008$), риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 30%, нефатальных ИМ и инсульта на 20%. Наиболее существенно, на 45% ($p=0,0006$) у этих пациентов снизился риск ВСС. Важно отметить, что протективный антиаритмический эффект Омакора реализовался рано и сохранялся в течение всего периода наблюдения, при этом уменьшение риска ВСС на 53% достигло статистической значимости уже через 4 мес от начала лечения ($p=0,048$) [25].

Таким образом, антиаритмическое воздействие длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут позитивно повлияло как на снижение общей смертности, так и на уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности. В наибольшей степени антиаритмические и антифибрилляторные эффекты ω -3 ПНЖК были достигнуты в снижении риска фатальных аритмий и ВСС у пациентов, ранее перенесших ИМ.

Кроме того, в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF показано, что прием ω -3 ПНЖК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наряду со снижением общей смертности и частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам также способствовал уменьшению частоты госпитализаций, обусловленных возникновением желудочковых тахикардий на 28% [26]. Представляют существенный интерес и результаты GISSI-HF, свидетельствующие о том, что у пациентов ХСН с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором частота желудочковых аритмий, потребовавших кардиоверсии у пациентов, получавших Омакор, уменьшилась на 20%. С этими данными согласуются результаты недавно выполненной работы, в которой установлены снижение эпизодов желудочковой та-

хиаритмии и частоты срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН ишемической этиологии, получавших ЭПК и ДГК в дозе 3,6 г/сут в течение 6 мес [41]. В то же время результаты рандомизированного исследования SOFA с участием 546 пациентов с постинфарктым кардиосклерозом, которым ранее был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, указывают только на тенденцию к улучшению выживаемости среди пациентов, получающих ЭПК и ДГК в дозе 2000 мг/сут [42]. Следовательно, пока существуют исследования, по результатам которых не продемонстрированы позитивные эффекты применения ω -3 ПНЖК, необходимо в дальнейшем проведение дополнительных генетических исследований с определением фенотипа пациента для обоснования возможности использования стандартизированных форм ω -3 ПНЖК для получения терапевтического эффекта.

Существенный антиаритмический эффект ω -3 ПНЖК был установлен в исследовании, в котором оценивали влияние терапии на риск развития фибрилляции предсердий (ФП) [43]. В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [44]. В то же время в другом эпидемиологическом исследовании не подтверждено снижение риска развития ФП на фоне увеличения потребления ω -3 ПНЖК [45]. В конце 2021 г. были опубликованы результаты мета-анализа, посвященного оценке риска развития ФП [46]. Риск ФП оказался выше в исследованиях, в которых тестировались дозы ω -3 ПНЖК > 1000 мг/сут. Однако необходимо отметить, что с целью обеспечения кардиопротективного эффекта ω -3 ПНЖК назначается в дозе 1000 мг/сут, в случае применения которого развивается меньший риск возникновения ФП. Необходимо взвешивать пользу и риск в отношении каждого пациента индивидуально. При анализе взаимоотношения риска ФП и возникновения всех случаев смерти важно отметить, что при использовании ω -3 ПНЖК значимо снижался уровень смертности от всех причин и увеличивалась продолжительность жизни в группе ω -3 ПНЖК, что в свою очередь ассоциируется с большей вероятностью регистрации ФП, которая развивается у пациентов по мере повышения возраста [46].

Необходимость применения ω -3 ПНЖК для профилактики развития ССЗ внесены в клинические рекомендации Американской Кардиологической Ассоциации в 2017 г. В рекомендациях указано, что применение ω -3 ПНЖК целесообразно с целью вторичной профилактики ССЗ у пациентов ИБС (IIA) [47]. Преимуществами добавления ω -3 ПНЖК к стандартной антиаритмической терапии представляется доказанная

безопасность, а также их высокая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий и ВСС.

Кардиопротективные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при хронической сердечной недостаточности

ХСН является прогностически неблагоприятным и наиболее тяжелым осложнением ССЗ, ассоциируется с высокой частотой госпитализации и смерти [48]. Основными причинами смерти пациентов является прогрессирующая сердечная недостаточность и желудочковые аритмии, при этом возможности терапии аритмий и профилактики внезапной смерти у больных ХСН ограничены [49,50].

В ранее выполненных клинических работах установлена высокая эффективность и безопасность ω -3 ПНЖК в профилактике и лечении ССЗ. В исследовании GISSI Prevenzione использование препарата ω -3 ПНЖК (Омакор) способствовало значимому снижению риска внезапной смерти (на 45%), при этом позитивный эффект увеличивался по мере снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ, являясь наиболее выраженным у пациентов с систолической дисфункцией миокарда [25]. В проспективном исследовании JACC, проведенном K. Yamagishi и соавт., в котором наблюдались 57972 пациента в течение почти 13 лет, установлена отрицательная взаимосвязь между применением ω -3 ПНЖК и риском смерти от ХСН с уменьшением ОР на 42% [51].

В 2018 г. были опубликованы результаты РКИ GISSI-HF (Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiac Heart Failure trial), с факторным протоколом, в который были включены почти 7000 больных с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) [26]. Пациенты с ХСН независимо от этиологии и величины ФВ ЛЖ были рандомизированы в 2 группы, получавшие ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут (n=3494) или плацебо (n=3481). Период наблюдения длился 3,9 лет. Первичными конечными точками были смертность от всех причин, а также смертность и частота госпитализации по поводу ССЗ. Все пациенты с ХСН получали оптимальную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, диуретики и сердечные гликозиды).

Применение ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут способствовало снижению смертности от всех причин на 9% (p=0,041), уменьшению комбинированного показателя общей смертности и частоты госпитализации по поводу ССЗ на 8% (p=0,009) по сравнению с действием плацебо [26]. Частота госпитализации по поводу желудочковых аритмий на фоне приема ω -3 ПНЖК снизилась на 28% (p=0,013). При выполнении анализа

в соответствии с протоколом, полностью выполненным у 5000 пациентов ХСН и придерживающихся назначенного лечения, смертность была снижена на 14% ($p=0,004$) по сравнению с плацебо. Важно отметить, что снижение абсолютного риска смерти по любой причине составило 1,8%, а число больных, которых необходимо пролечить ω -3 ПНЖК для предупреждения одного случая смерти (NNT) – 56.

В последующем были представлены результаты ряда других исследований, направленных на оценку возможных механизмов, определяющих позитивные эффекты применения ω -3 ПНЖК при ХСН. Показано, что ω -3 ПНЖК, кроме антиаритмического и антифибрилляторного потенциалов, способны улучшать состояние внутрисердечной гемодинамики и ингибировать миокардиальный стресс, таким образом опосредованно снижая риск внезапной смерти [49]. Кроме того, были представлены данные, в которых продемонстрировано позитивное влияние ω -3 ПНЖК на сократительную функцию ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда [50,52]. При субанализе исследования GISSI-HF при динамическом изучении данных эхокардиографии у пациентов ХСН ($n=608$) в группе приема ω -3 ПНЖК был достигнут значимый подъем ФВ ЛЖ по сравнению с данными плацебо [26]. Установлено, что ФВ ЛЖ при лечении Омакором повысилась на 8,1% через 1 год, на 11,1% – через 2 года и на 11,5% через 3 года терапии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах у 133 пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ оценивали влияние ω -3 ПНЖК в дозе 2000 мг/сут по сравнению с плацебо на систолическую функцию ЛЖ и ремоделирование миокарда [40]. Длительность наблюдения составила 12 мес. Главным результатом этого исследования было установление того, что терапия ω -3 ПНЖК в течение 1 года улучшала параметры систолической и диастолической функции ЛЖ, а также повышала функциональный резерв у больных с неишемической ДКМП на фоне лекарственной терапии в соответствии с рекомендациями, основанными на доказательной медицине. У больных ДКМП, которые были рандомизированы в группу лечения ω -3 ПНЖК, через 12 мес наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ ($+10,4 \pm 9,5\%$; $p < 0,001$) по сравнению со снижением в группе плацебо ($-5,0 \pm 3,8\%$; $p < 0,001$). Лечение ω -3 ПНЖК способствовало уменьшению размеров и объемов ЛЖ: конечного диастолического объема ЛЖ: ($-2,5\%$; $p < 0,001$) и конечного систолического объема: ($-7,5\%$; $p < 0,001$). Кроме того, лечение ω -3 ПНЖК в течение 12 мес способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов ХСН. При оценке влияния ω -3 ПНЖК на функциональный

резерв выявлено значимое повышение пикового VO_2 ($+6,2\%$; $p < 0,001$), а в группе лечения плацебо, напротив, наблюдалось существенное снижение этого показателя ($-4,9\%$; $p < 0,001$). Среди пациентов, получавших плацебо, через 1 год терапии у 28,8% лиц функциональный класс NYHA повышался, что указывало на ухудшение клинического состояния. В группе лиц, пролеченных ω -3 ПНЖК, у 26,9% был установлен более низкий функциональный класс NYHA, что свидетельствует о значимом улучшении функционального статуса. Существенный интерес представляют результаты исследования, в которых установлено, что при лечении ω -3 ПНЖК значимо уменьшилась частота госпитализации по поводу ХСН (6 и 30% в двух группах соответственно, $p=0,0002$) [53].

Установленные в работе доказательства повышения ФВ, сопряженного с благоприятным ремоделированием ЛЖ, согласуются с данными экспериментальных исследований. Так, на модели идиопатической ДКМП у сирийских хомячков длительная терапия ω -3 ПНЖК способствовала улучшению сократительных свойств сосочковой мышцы и повышению числа соединительных мостиков актомиозина [54,55]. В другой работе у здоровых крыс длительный прием ω -3 ПНЖК после наложения бандажа аорты предупреждал увеличение параметров конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ, а также предотвращал снижение скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда и уменьшения ФВЛЖ [52]. Кроме того, показано, что исходный уровень фактора некроза опухоли альфа являлся одним из двух независимых предикторов подъема ФВ ЛЖ, обусловленного использованием ω -3 ПНЖК [56]. Активная терапия с применением Омакора существенно уменьшала уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6) в крови, что согласуется с данными других экспериментальных работ, свидетельствующих о том, что добавление в пищу ЭПК и/или ДГК значимо ингибирует иммуновоспалительные реакции [40,53-56].

Эти протективные противовоспалительные эффекты ω -3 ПНЖК, реализующиеся при ХСН, по-видимому, взаимосвязаны с повышением содержания адипонектина в крови [52], а также обусловлены модуляцией факторов транскрипции Каппа В [16]. Кроме того, имеются данные, что противовоспалительная функция ω -3 ПНЖК и их активных метаболитов взаимосвязана с активацией лигандов рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR – α , γ) [17], которые обнаружены в сердце [3,6].

Существенный интерес представляют результаты ряда экспериментальных исследований, в которых продемонстрирована активация PPAR- γ , индуцированная под влиянием приема ЭПК и/или ДГК [57], и со-

провожающаяся уменьшением гипертрофии миокарда, а также снижением конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ на фоне гиперэкспрессии адипонектина и ингибирования активности провоспалительных цитокинов [3,52,56,57]. Важно отметить, что биохимические, иммунологические и гемодинамические эффекты, зарегистрированные ранее под влиянием применения ω -3 ПНЖК в экспериментальных исследованиях, впоследствии были подтверждены в клинических работах у больных ХСН [58,59]. Обоснованием позитивных гемодинамических эффектов ω -3 ПНЖК и их протективного воздействия на сократительную функцию ЛЖ и ремоделирование миокарда при ХСН явились также результаты плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке влияния препарата ω -3 ПНЖК (Омакор) на систолическую функцию ЛЖ и функциональную способность миокарда у больных ДКМП с ХСН [40]. Дополнительный протективный эффект ω -3 ПНЖК при ХСН может быть также обусловлен улучшением функции эндотелия за счет влияния на синтез оксида азота со значимым повышением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением вазоконстрикторных реакций [60].

Таким образом, применение препаратов ω -3 ПНЖК может показывать благоприятные гемодинамические и антиаритмические эффекты, а также способно позитивно влиять на многочисленные патофизиологические нарушения, лежащие в основе нарушений сократительной функции миокарда и прогрессирования процессов ремоделирования ЛЖ, развивающихся при ХСН.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. по ХСН рекомендовано использовать ω -3 ПНЖК пациентам с ХСН, находящимся на стандартной терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II/вальсартан

+сакубитрил, антагонистами альдостерона и диуретиками для улучшения прогноза (уровень доказательств IIb B) [48].

Следовательно, ω -3 ПНЖК могут дополнить арсенал эффективных лекарственных средств, способных улучшить качество жизни и прогноз пациентов с ХСН.

В настоящее время в России в качестве лекарственного средства зарегистрирован единственный стандартизированный по качеству и количественному составу препарат высокоочищенных ω -3 ПНЖК с оптимальной пропорцией ЭПК (46%) и ДГК (38%) – Омакор, который зарегистрирован в большинстве стран Евросоюза и поддержан Администрацией США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and Drug Administration).

Заклучение

Доказательная база ω -3 ПНЖК, широко представленных в российских и международных рекомендациях, включает крупные РКИ (GISSI Prevenzione, GISSI-HF, JELIS и PEDUCE-IT), в которых продемонстрированы эффективность и безопасность различных по составу ω -3 ПНЖК у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, больных ХСН и ранее перенесенным ИМ, у больных с аритмиями, сахарным диабетом и атерогенной дислипидемией (уровень доказательств IIaB), а также возможность использования в первичной и вторичной профилактике ИБС у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Эбботт Лэбораториз, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Abbott Laboratories, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Russia in numbers 2019. Brief statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
2. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehx 515.
3. Gilyarevsky SR. The effectiveness of the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: the current state of the problem. *Pharmateca* 2010;(20):11-9 (In Russ.) [Гиларевский С.Р. Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2010;(20):11-9].
4. Govorin AV, Filev AP. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(1):95-102 (In Russ.) [Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(1):95-102]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-1-95-102.
5. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. The value of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):498-502 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):498-502]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01.
6. Podzolkov VI, Pisarev MV. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):86-94 (In Russ.) [Подзолков В.И., Писарев М.В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(3):86-94]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2589.
7. Susekov AV. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Kardiologija*. 2021;61(6):88-96 (In Russ.) [Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. *Кардиология*. 2021;61(6):88-96]. DOI:10.18087/cardio 2021.6. n 1578.
8. Lee JH, O'Keefe H, Lavie C, et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):324-32. DOI:10.4065/83.3.324.
9. Newman WP, Middaugh JA, Roger DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *The Lancet*. 1993;341(8852):1056-7. DOI:10.1016/0140 - 6736(93) 92413-N.
10. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand*. 1980;208(5):401-6. DOI:10.1111/j.0954-6820.1980.tb01221.x.
11. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H., ed. *Advances in Nutrition Research*. New York, NY: Plenum Press; 1980. P. 1-22. DOI:10.1007/978-1-4757-4448-4_1.
12. Middaugh JP. Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980-1986. *Am J Public Health*. 1990;80(3):282-5. DOI:10.2105/AJPH.80.3.282.

13. Aronov DM. The place of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherosclerosis and coronary heart disease. *Russian Medical Journal*. 2006;20(272):1418-22. (In Russ.) [Аронов Д.М. Место омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении атеросклероза и ИБС. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;20(272):1418-22].
14. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.063.
15. Sulimov V, Koppato P, Halcox U, et al. The use of N-3 Polyunsaturated fatty acids 90% (Oma-cor) for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(1):103-6. (In Russ.) [Сулимов В., Коппато Р., Халкокс Ю. и др. Применение N-3 Полиненасыщенных жирных кислот 90% (Омакор) для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7(1):103-6.
16. De Wintber MPJ, Kanters E, Kraal G, et al. Nuclear Factor κB Signaling in Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):904-14. DOI:10.1161/01.ATV.0000160340.72641.87.
17. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid. *Eicosapentaenoic Acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135-47. DOI:10.1161/ATV.00000000000003286.
18. Kislyak OA, Starodubova AV. Modern views on the possibilities of using ethyl esters of w-3 - polyunsaturated fatty acids 90% in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and CHF. *Atmosphere. Cardiology News*. 2011;(3):28-32. (In Russ.) [Кисляк О.А., Стародубова А.В. Современные взгляды на возможности применения этиловых эфиров w-3 – полиненасыщенных жирных кислот 90% в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2011;(3):28-32].
19. Li G, Sun H, Zhang X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
20. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J*. 2012;33(4):436-43. DOI:10.1093/eurheartj/ehr362.
21. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and for coronary heart disease events. *Atherosclerosis*. 2007;193(1):1-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.018.
22. Vokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090-8. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
23. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and Reinforcement Trial (DART). *Lancet*. 1989;2(8666):757-61. DOI:10.1016/S0140-6736(89)90828-3.
24. Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354(9177):447-55.
25. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the results Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) – Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897-903. DOI:10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2.
26. GISSI-HF investigators; Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (The GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-30. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
28. Sekikawa A, Cui C, Sugiyama D, et al. Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2019;11(11):2599. DOI:10.3390/nu11112599.
29. ASCEND Study Collaboration Group; Bownan L, Maffham M, Weleamasz K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540-50. DOI:10.1056/NEJMoa1804989.
30. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23-32. DOI:10.1056/NEJMoa1811403.
31. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on top of Modern Guideline-Adjusted Therapy after myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152-9. DOI:10.1161/CirculationAHA.110.948562.
32. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-80. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders VM, et al. ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
34. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2757-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv445.
35. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):123-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.09.054.
36. Ander VP, Mc Dupasquier C, Prociuk MA, Pierce GN. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol*. 2003;8(4):164-72.
37. Leaf A, Xiao Y, Kang J, Billman G. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Member Biol*. 2005;206(2):129-39. DOI:10.1007/s00232-005-0789-9.
38. Oh D, Talukdar S, Bae E, et al. GPR 120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010;142(5):687-98. DOI:10.1016/j.cell.2010.07.041.
39. Li G, Sun H, Zhang X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
40. Nodari S, Triggini M, Campia U, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):870-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.017.
41. Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(3):255-61. DOI:10.1007/s10840-017-0267-1.
42. Cleland IG, Coletta AP, Lammiman M, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):1070-5. DOI:10.1016/j.ejheart.2005.09.006.
43. Reffel JA, Mc Donald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98(4A):50-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.12.027.
44. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1997S-2003S. DOI:10.1093/ajcn/87.6.1997S.
45. Berry J, Possman R, Prineas SR, et al. Fish and omega-3 fatty acid and incident atrial fibrillation: the women's Health initiative. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):844-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.11.039.
46. Samuel M, Nattel S. Fish Oil Supplements May Increase the Risk for Atrial Fibrillation. *What Does This Mean?* *Circulation*. 2021;144(25):1991-4. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057464.
47. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(15):e867-e884. DOI:10.1161/CIR.0000000000000482.
48. Russian Society of Cardiology, 2020. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rus-sian Society of Cardiology*. 2020;25(11):43. (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации, 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
49. Belenkov YuN, Mareev VYu, Arutyunov GP, et al. The agreed opinion of experts on the role of ethyl esters of w-3 polyunsaturated fatty acids 90% for the treatment and prevention of CHF. *Journal of Heart Failure*; 2011;4(66):244-6. (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., и др. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров w-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;4(66):244-6].
50. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1345-53. DOI:10.1093/eurjhf/hfq172.
51. Vamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(12):988-96. DOI:10.1016/j.jacc.2008.06.018.
52. Duda MK, O'Shea KM, Lei B, et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res*. 2007;76(2):303-10. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.07.002.
53. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improved body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):834-38. DOI:10.1016/j.healun.2006.03.005.
54. Bersch-Ferreira AC, Sampaio GR, Gehring MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017;37:30-6. DOI:10.1016/j.nut.2016.12.006.
55. Varquiu R, Littarru GP, Fraschini M, et al. Enhancement of shortening velocity, power, and actomyosin cross-bridge (CB) kinetics following long-term treatment with propionyl-L-carnitine, coenzyme-Q10 and omega-3 fatty acids in BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters papillary muscle. *Biofactors*. 2010;36(3):229-39. DOI:10.1002/biof.95.
56. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96(9):939-49. DOI:10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
57. Neschen S, Morino K, Rossbacker JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes*. 2006;55(4):924-28. DOI:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0985.
58. Duda MK, O'Shea KM, Tintinu A, et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):319-27. DOI:10.1093/cvr/cvn310.
59. Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):33-41. DOI:10.1093/cvr/cvp169.
60. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):536-43. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006.

About the Authors / Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна [Alyara N. Zakirova]
eLibrary SPIN 2224-2179, ORCID 0000-0001-7886-2549

Закирова Нэлли Эриковна [Nelli E. Zakirova]
eLibrary SPIN 9132-7358, ORCID 0000-0002-5462-4885