

# НОВЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 КИСЛОТ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

## Новые доказательства возможности применения ОМЕГА-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда

А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета.

Рассматривают вопросы метаболизма, классификации, биологической роли и клинического применения полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Показано, что ПНЖК класса омега-3 обладают комплексом положительных сердечно-сосудистых эффектов. Это, прежде всего, антиаритмогенное действие, сочетающееся с увеличением вариабельности сердечного ритма. Омега-3 ПНЖК вызывают снижение активности тромбоцитов, уменьшение выхода сосудосуживающих медиаторов (серотонина, тромбоксана А<sub>2</sub>), снижение сосудистого тонуса, уменьшение выброса воспалительных медиаторов, уменьшение проницаемости эндотелия, увеличение эндотелийзависимой дилатации сосудов, уменьшение сосудистых реакций на ангиотензин II и норадреналин. Омега-3 ПНЖК ответственны за снижение АД, увеличение эластичности эритроцитов, уменьшение концентрации фибриногена и нормализацию липидного профиля плазмы. В больших дозах омега-3 ПНЖК оказывают антиатеросклеротический эффект.

Представлены данные клинических исследований, показывающих, что омега-3 ПНЖК увеличивают продолжительность жизни, прежде всего за счет снижения случаев внезапной смерти.

Предлагается использовать препараты омега-3-ПНЖК (ОМАКОР) для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, лечения гипертриглицеридемии.

**Ключевые слова:** омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, перекисное окисление липидов, внезапная смерть, инфаркт миокарда, гипертриглицеридемия.

**РФК 2006; 3: 65-68**

## New evidences of possibility of OMEGA-3 acids use for myocardial infarction secondary prevention

A.I. Martinov, V.L. Chomenko

Chair of hospital therapy №1, Medical Faculty, Moscow State University of Medicine and Stomatology

The metabolism, classification, biomedical implication and clinical application of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) were analyzed.

It was proved that PUFAs class omega-3 have positive effects on cardiovascular system. First of all, this is an antiarrhythmogenic action, which is accompanied by the increase in variability of heart rhythm. Omega-3 PUFAs cause the reduction in platelet activity and vasoactive mediator release (serotonin, thromboxane A<sub>2</sub>), vasodilatation, the reduction in inflammatory mediators release and endothelium permeability, the rising of endothelium dependent dilatation of vessels, the depression of vascular response on angiotensine II and noradrenalin. Omega-3 PUFAs are responsible for the reduction in blood pressure, the increase in erythrocytes elasticity, the fall of fibrinogen concentration and normalization of plasma lipid profile. Omega-3 PUFAs in large doses show antiatherosclerotic effect.

Clinical data showing that Omega-3 PUFAs increase in life time due to reduction in sudden death incidence were provided.

It is suggested to use Omega-3 PUFAs (OMAKOR) for secondary prevention of ischemic heart disease and treatment of hypertriglyceridemia.

**Key words:** omega-3 polyunsaturated fatty acids, lipid peroxidation, sudden death, myocardial infarction, hypertriglyceridemia

**Rational Pharmacother. Cardiology 2006; 3: 65-68**

Достижения последних лет в лечении инфаркта миокарда (ИМ) не вызывают сомнения [1-3]. Этому способствовало повышение квалификации врачей кардиологов, значительное улучшение оснащения блоков интенсивной кардиоургентной терапии, знание цели программного лечения и дальнейшей реабилитации больных ИМ. Прогресс в снижении смертности среди больных, перенесших ИМ, как в течение короткого периода (28 дней), так и в более длительные сроки (2-3 года) после перенесенного ИМ достигнут с использованием внутривенных (в ранние сроки ИМ) тромбо- и фибринолитиков, ацетилсалициловой кислоты, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако, по мнению многих исследователей, возможность развития внезапной смерти и других

фатальных сердечно-сосудистых осложнений в несколько раз выше у больных, перенесших ИМ [4-6]. В рандомизированных по многим показателям (возраст, пол, липидный обмен, наследственность и т.д.) группах было доказано, что у больных, перенесших ИМ, имеется повышенный риск развития повторного ИМ, уменьшения продолжительности жизни вследствие того, что не были полностью использованы возможности применения вторичной профилактики [7].

Большое значение в профилактике внезапной смерти у больных с постинфарктным кардиосклерозом имели инструментальные методы: искусственные водители ритма и последние разработки в виде кардиовертеров – дефибрилляторов, особенно у больных с высоким риском повторного ИМ.

Однако, несмотря на более выраженный эффект

лечения указанными методами, вряд ли было оправдано их использование у значительного количества больных из-за высокой стоимости и сложности применения.

За последние 15-20 лет вторичная профилактика у больных с постинфарктным кардиосклерозом приобрела отчетливость в отношении антиагрегантов (аспирин), бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, гиполипидемических средств [13,17].

При терапии аспирином (75 – 325 мг в сутки) в течение 27 мес у 20 000 больных отмечено снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 25%. Такой препарат как клопидогрель имеет незначительные преимущества перед аспирином и может назначаться при непереносимости последнего. Назначение антикоагулянтов улучшает прогноз у больных, перенесших ИМ, но эффективность их не превышает эффективность аспирина. Антикоагулянты показаны при постоянной форме мерцательной аритмии и аневризме левого желудочка.

Длительное применение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших ИМ, снижает риск смерти на 23%. При обследовании более 200 000 больных, перенесших ИМ, был сделан вывод о том, что среди них нет таких больных, которым бы не были полезны бета-адреноблокаторы. Более того, доказанность полезности бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности (СН) еще больше повышает их ценность.

Сегодня на первый план выступает необходимость разработки нового эффективного простого в применении и доступного для широкого круга заинтересованных больных препарата для профилактики повторных коронарных катастроф и, в частности, внезапной смерти.

Одним из таких средств являются препараты полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в частности, высокотехнологически изготовленных из натурального сырья. Это связано прежде всего с тем, что ПНЖК класса омега-3 (n-3), к которым относятся эйкозапентаеновая (ЭПК, C20:5) и докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6) являются одними из основных звеньев липидного метаболизма. Изменение количественного и качественного состава ПНЖК влияет на энергообеспечение сердечной мышцы и оказывает влияние на развитие атеросклеротического поражения сосудов путем изменения функционального состояния клеточных мембран. Это происходит вследствие повышения концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Жирные кислоты (ЖК) классифицируют по длине углеродной цепи и количеству двойных связей. Так, ЖК с длиной цепи 18 углеродных атомов обозначают C18 при отсутствии двойных связей. Указанные соединения с двойной связью – 18:2. Число после

двоеточия обозначает количество двойных связей. Если в молекуле имеется 3 двойных связи и первая в положении омега-3, то регистрация будет выглядеть как C18:3 (n3).

Усиление ПОЛ сопровождается снижением количества ПНЖК, увеличением проницаемости мембран и снижением уровня мембраносвязанных ферментов. Физиологическое ПОЛ постоянно протекает в клеточных мембранах и при повышенной активности приводит к накоплению гидроперекисей липидов, которые разрушают мембраны и становятся причиной тяжелых повреждений сосудов. ПНЖК являются исходным материалом ПОЛ. С накоплением перекисей ЖК способность интимы сосудов поглощать атерогенные фракции липидов резко увеличивается.

Метаболические превращения ПНЖК являются субстратом высокофизиологически активных соединений: простаглицина, тромбксана, простаглицидинов, влияющих на тонус сосудов и реологические свойства крови.

Состав ПНЖК так же, как и общих липидов и клеточных мембран зависит от средовых факторов (характера питания, национальных особенностей, места жительства, образа жизни и т.д.). Отмечено, что у жителей северных территорий Японии и эскимосов Гренландии относительно редко встречаются атеросклероз и его основные проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС), ИМ, недостаточность мозгового кровообращения. Уровень холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов у них ниже, чем у жителей континента. Подобные изменения связаны с особенностью питания, а именно с преобладанием в их рационе продуктов из морских животных и рыб, которые богаты ПНЖК, особенно n3.

Обнаружено также высокое содержание в плазме крови ПНЖК класса n3 (ЭПК, ДГК) и низкий уровень ПНЖК класса n6 (линолевая и арахидоновая кислоты) у жителей Чукотки, у которых концентрация ЭПК в крови была в 6 раз выше, а линолевой (ЛК) и арахидоновой кислот (АК) значительно ниже, чем у жителей центральной части страны.

Отмечена прямопропорциональная зависимость между уровнем АК (C20:4) в клеточных мембранах и частотой заболевания и смерти от ИБС. И, наоборот, при высоком уровне ЭПК и ДГК наблюдается снижение заболеваемости и смертности от ИБС, что связывают с положительным действием последних на липопротеинемии и некоторые факторы гемостаза (агрегация тромбоцитов, вязкость крови). ПНЖК класса n3 приводят к уменьшению уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и возрастанию количества липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в

плазме крови. N.Y. Stone при эпидемиологическом исследовании показал низкую заболеваемость коронарной болезнью у мужчин, которые употребляли в пищу рыбу по крайней мере несколько раз в неделю. Снижение смертности от коронарной болезни отмечалось у мужчин, употреблявших рыбу в сравнении с группой лиц, игнорировавших рыбные пищевые продукты.

P.M. Kris-Etherton и соавт. [8] исследовали влияние ЭПК (C20:5 n-3) и ДГК (C22:6 n-3) на ряд показателей сердечно-сосудистой деятельности и гемостаза. Прием 4 г в сутки омега-3-ПНЖК снижает концентрацию ТГ в сыворотке крови на 20-25%, снижает агрегацию тромбоцитов, судя по времени свертывания крови, и имеет небольшое дозозависимое гипотензивное действие. Рекомендовано применение омега-3-ПНЖК 2-5 г в сутки для лечения выраженной гипертриглицеридемии.

P. Marckmann и соавт. [9] не обнаружили положительного эффекта омега-3-ПНЖК (1 г в сутки) на уровень VII фактора свертывания крови, фибриногена, фактора Виллебранда и эндогенный фибринолиз.

Ряд исследователей пришли к выводу, что омега-3-ПНЖК уменьшает риск внезапной коронарной смерти и улучшает эндотелиальную функцию. Эти эффекты могут быть вторичными вследствие улучшения продукции оксида азота (NO) и небольшого гипотензивного действия. [1].

Широко используемые в практической медицине тромболитические препараты, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и антиагреганты улучшили качество жизни, снизили смертность, сделали более благоприятным прогноз больных, перенесших ИМ. В то же время риск развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у них выше, чем у лиц того же возраста и пола, не перенесших ИМ [1-2]. Развитие повторного ИМ и сокращение продолжительности жизни обусловлено недостаточной вторичной профилактикой ИМ [10].

С учетом изложенного, становится очевидным повышенный спрос на фармакологические препараты из ПНЖК, которые должны вести к снижению смертности и повторных ИМ.

Одним из таких медикаментов является ОМАКОР, в состав которого входят высокоочищенные омега-3-ПНЖК (90%), в том числе ДГК и ЭПК, являющиеся основными компонентами (84%) ОМАКОРа. По результатам многоцентрового исследования [2,10], ОМАКОР рекомендован в качестве средства вторичной профилактики повторного ИМ (1 г в сутки).

При применении высокоочищенных омега-3-ПНЖК (1 г в сутки) риск внезапной смерти снижался на 45% [11-12]. Этот препарат значительно эффективнее, чем другие медикаментозные средства для

снижения риска внезапной смерти [13].

Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений снизился на 20 % в сравнении с контрольной группой. Подробный анализ выявил положительный клинический эффект лечения на выживаемость по сравнению с контрольной группой через 3 мес от начала лечения [12].

В исследовании GISSI-P выявлено уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти после 6-9 мес приема высокоочищенных омега-3-ПНЖК (ОМАКОР). Это обусловлено возможностью данного препарата предотвращать внезапную смерть на всем протяжении лечения.

В то же время существенного положительного влияния на уровень холестерина высокоочищенные омега-3-ПНЖК в дозе 1 г в день не оказывали, не менялись также показатели глюкозы крови и количество фибриногена. Была отмечена хорошая переносимость препарата. Диспептические побочные эффекты, повлекшие отмену препарата, были ничтожно малы (1,4 – 3,8%).

ОМАКОР более эффективен, чем витамин Е в предупреждении кардиальной летальности.

Длительный прием витамина Е (600 мг в сутки) в течение 5 лет не влиял на показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14-15].

Несмотря на то, что витамин Е является антиоксидантом и, таким образом, снижает атерогенез, результаты использования его для профилактики ССЗ неоднозначны. Следовательно, имеющиеся современные данные не позволяют рекомендовать витамин Е для вторичной профилактики ИМ [16-17].

Данные по выживаемости, полученные в исследовании DART [13], совпадают с таковыми в исследовании GISSI-Prevenzione. Сходство между исследованиями можно объяснить способностью омега-3-ПНЖК снижать смертность за счет антиаритмогенного действия. Оба исследования подтвердили, что именно омега-3-ПНЖК являются ответственными за данный механизм.

Последние публикации свидетельствуют о существовании кардиопротекторных влияний омега-3-ПНЖК. Изучение в течение 6 лет в США случаев внезапной смерти показало обратнопропорциональную зависимость между уровнем омега-3-ПНЖК в крови [9,17] или потреблением омега-3-ПНЖК и частотой возникновения внезапной смерти [9]. Это позволяет предположить возможность использования омега-3-ПНЖК не только для вторичной профилактики, но и первичной профилактики ИБС. Более того, отмечено, что чем больше потребление омега-3-ПНЖК, тем меньше риск развития ИБС, не сопровождающейся внезапной смертью.

Сообщалось также об уменьшении на 48% количества желудочковых экстрасистол после 16-недельного курса омега-3-ПНЖК в сравнении с плацебо [18].

В исследовании GISSI-Prevenzione и DART показано, что эффект при приеме омега-3-ПНЖК обусловлен влиянием на вариабельность сердечного ритма (ВСР), профилактикой аритмии и фибрилляции желудочков [19].

ВСР зависит в том числе от вегетативных влияний – низкая ВСР является отражением преобладания тонуса симпатической нервной системы [20].

Многочисленные эпидемиологические исследования позволили установить четкую взаимосвязь снижения ВСР и роста заболеваемости и смертности. Снижение ВСР является фактором риска после ИМ [20]. Сильная обратная зависимость между ВСР и смертностью после ИМ доказана также исследованием ATRAMI.

Показана достоверная зависимость содержания ДГК и ВСР, причем эта зависимость носила прямо пропорциональный характер [12]. У больных после ИМ, принимавших омега-3-ПНЖК, был отмечен антиаритмогенный эффект, что также сочеталось с увеличением ВСР. Отмечалось значительное снижение количества желудочковых экстрасистол у больных, лечившихся ПНЖК. В экспериментальных работах

показано снижение частоты аритмий у животных, получавших омега-3-ПНЖК. Кроме того, прием омега-3-ПНЖК приводит к развитию ряда других биологических процессов: снижению активности тромбоцитов, уменьшению выхода сосудосуживающих медиаторов (серотонина, тромбоксана  $A_2$ ), снижению сосудистого тонуса, уменьшению выброса воспалительных медиаторов, уменьшению проницаемости сосудов, уменьшению проницаемости эндотелия, увеличению эндотелийзависимой дилатации сосудов, уменьшению сосудистых реакций на ангиотензин II, норадреналин. И, следовательно, снижению АД, увеличению эластичности эритроцитов и тем самым снижению вязкости крови, уменьшению концентрации фибриногена и т.д. [12]. Омега-3-ПНЖК, особенно в больших дозах, могут быть полезны для профилактики атеросклероза [2]. Омега-3-ПНЖК способствуют расширению сосудов и уменьшению агрегации тромбоцитов, к тому же эти кислоты обладают антиатерогенными свойствами [18].

Таким образом, в результате исследований показано увеличение продолжительности жизни и снижение риска внезапной смерти, при применении омега-3-ПНЖК (ОМАКОР) у пациентов после ИМ дополнительно к привычной терапии с целью вторичной профилактики.

## Литература

- Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., et al. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1052-1062
- Marchioli R., Rupp H. Высокоочищенные омега-3-жирные кислоты как средство вторичной профилактики инфаркта миокарда. Москва 2006: 1-81
- Boaz M., Smetana S., Weinstein T., et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9237): 1213 – 1218
- Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28
- Chin J.P., Dart A.M. How do fish oils affect vascular function? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22:71-81
- Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R.L., Weber P.C. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 974-977
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666): 757-761
- Kris-Etherton P.M., Taylor D.S., Yu-Poth S., et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1 Suppl.): 179S-188S
- Marckmann P., Bladbjerg E.M., Jespersen J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3384-3391
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903
- Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J. Med.* 2002; 346: 1113-1118
- Christensen J.H., Korup E., Aaroe J., et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am.J. Cardiol.*, 1997; 79: 1670-1673
- Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk patients after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 1998; 339: 489-497
- Task Force on Sudden cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1374-1450
- Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M., et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347(9004): 781 – 786
- Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-1367
- Antithrombotic. Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
- Jha P, Flather M., Lonn E., et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 860-872
- Mehta R.H., Eagle K.A. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ* 1998; 316: 838-842
- Stein P.K., Kleiger R.E. Insights from the study of heart rate variability. *Annu. Rev. Med.* 1999; 50: 249-261