

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, 39а

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького 39а

К настоящему времени получены убедительные доказательства благоприятного влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) - эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) - на течение целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность ω -3 ПНЖК подтверждена результатами крупномасштабных клинических исследований. К хорошо известным гиполипидемическим эффектам ω -3 ПНЖК получены результаты их эффективности у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма. Низкий уровень биомаркера ω -3 ПНЖК, ω -3 индекс (содержание ЭПК + ДГК в эритроцитах) в настоящее время рассматривается в качестве фактора риска не только ишемической болезни сердца, но и фатальных аритмий. Применение стандартизованного препарата с высоким содержанием ЭПК и ДГК приводит к положительному терапевтическому эффекту у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечная недостаточность, нарушения ритма.

РФК 2012;8(1):95-102

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

For today there are convincing evidences of beneficial effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) - eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids - in a number of cardiovascular diseases. Efficacy of ω -3 PUFA was confirmed by results of the large-scale clinical trials. Data on ω -3 PUFA efficacy in heart failure and cardiac arrhythmia were received, besides their well-known hypolipidemic effect. Low level of ω -3 PUFA biomarker, ω -3 index (content of EPA and DHA in erythrocytes), is considered as a risk factor of coronary heart disease as well as a risk factor of fatal arrhythmias. Use of standardized medicinal product with high content of EPA and DHA leads to the positive therapeutic effect in patients with different cardiovascular diseases.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids, heart failure, arrhythmia.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):95-102

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andfilev@mail.ru

Введение

В начале 80-х гг. прошлого столетия датские исследователи J. Dyerberg и H. Bang пришли к выводу, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у жителей Гренландии объясняется потреблением большого количества морских жиров с высоким содержанием ω -3 ПНЖК [1]. Они показали, что в плазме крови жителей Гренландии в сравнении с датчанами определяются более высокие концентрации ЭПК и ДГК [1]. Эти данные были подтверждены результатами исследований и других ученых, которые проводили аналогичные эпидемиологические обследования населения прибрежных районов Японии и Нидерландов [2, 3].

К настоящему времени определена четкая связь благоприятного влияния ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему в зависимости от их содержания в мембранах эритроцитов [4, 5, 6]. Показано, что при данном показателе, равном 6,5%, пациенты имеют риск внезапной сердечной смерти на 90% ниже, чем у пациентов с соответствующим уровнем, равным 3,3% [7]. Эти данные получены уже более чем 10 лет назад и являются

результатами исследования случай-контроль, проведенного в Сиэтле на жертвах внезапной сердечной смерти [7]. Сходные результаты наблюдались в исследовании Physicians health study [8]: у врачей, имевших уровень ω -3 жирных кислот в крови, равный 6,87%, при этом риск внезапной сердечной смерти был на 90% ниже по сравнению с теми врачами, у которых соответствующий уровень составлял 3,58% после уравнивания по различным параметрам. Менее явные, но похожие результаты были получены после определения содержания ω -3 жирных кислот в эфирах холестерина сыворотки крови [9].

Механизмы, ответственные за благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ω -3 ПНЖК, подвергаются тщательному исследованию [4, 10]. Хорошо известно, что, как и другие жирные кислоты, ЭПК и ДГК формируют часть клеточной мембраны, замещая в результате встраивания другие ненасыщенные жирные кислоты и таким образом изменяя функционирование клетки, в первую очередь её мембраны [11]. Это приводит к целому «каскаду» изменений биохимических процессов, происходящих на клеточном уровне, так как состав мембранных жирных кислот непосредственно влияет на способность мембран-ассоциированных белков взаимодействовать с другими мультибелковыми соединениями, вовлеченными в системы клеточной сигнализации и рецепции [12-14]. В результате происходящих изменений ω -3 ПНЖК способны модулировать актив-

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, академик РАЕН, ректор ЧГМА

Филев Андрей Петрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ЧГМА

ность обмена арахидоновой кислоты и, как следствие, приводят к уменьшению уровней провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и эйкозаноидов [11, 12].

Изменение состава внутриклеточных ω -3 ПНЖК вызывает значительные функциональные изменения ядерных рецепторов, например рецепторов активации пероксисом (PPAR) и ядерного фактора- α гепатоцитов, которые участвуют и в воспалительном ответе, и в метаболизме липидов [15, 16].

Наиболее изученным к настоящему времени является влияние ω -3 ПНЖК на уровень сывороточных триглицеридов. Снижение их концентрации, которое зарегистрировано при потреблении ЭПК и ДГК, видимо, является следствием повышения уровня бета-окисления в печени и снижения липогенеза [4, 5, 17-19], что, в свою очередь, является результатом изменения функционирования ядерных рецепторов, описанного ранее [4, 5, 15, 16, 19]. В то же время, в крупномасштабных клинических исследованиях GISSI-P [20] и GISSI-HF [21] не было зарегистрировано значимого снижения содержания триглицеридов в сыворотке крови на фоне приема Омакора 1000 мг/сут (850 мг ЭПК+ДГК) при доказанном в этих исследованиях явном модифицирующем эффекте препарата (см. далее). Это является свидетельством гораздо более многогранного воздействия ω -3 ПНЖК на функционирование сердечно-сосудистой системы, не связанным только с их гипотриглицеридемическим эффектом.

Уровень липопротеидов низкой плотности незначительно повышается за счет повышения уровня более «плавающих» их подклассов, в то время как количество более плотных, всплывающих с меньшей скоростью подклассов липопротеидов низкой плотности снижается [17]. Эффект, по-видимому, связан с ДГК, а не с ЭПК [18]. Влияние ω -3 ПНЖК на общий уровень холестерина и липопротеиды высокой плотности практически не выражено [19].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что воздействие ω -3 ПНЖК на клеточные мембраны сопровождается определенными дезагрегантными эффектами. На фоне приема ЭПК и ДГК в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, ожидающих хирургической интимиэктомии сонной артерии, зарегистрировано повышение стабильности тромбоцитов [22]. Морфологию тромбоцитов исследовали гистологическими методами, при этом у пациентов, получавших ЭПК и ДГК, не было выявлено уменьшения количества тромбоцитов с тонкой фиброзной покрышкой или признаков воспаления по сравнению с пациентами, получавшими ω -3 жирные кислоты, или контролем [22]. Таким образом, можно предположить, что употребление ЭПК и ДГК стабилизирует тромбоциты, циркулирующие в кровеносной системе.

В исследовании von Schacky С. с соавт. с помощью метода коронарной ангиографии наблюдали более выраженную регрессию повреждений у пациентов, получавших ЭПК и ДГК, чем у пациентов в контроле, что согласуется с результатами, приведенными выше [23]. Тем не менее, эти эффекты, вероятно, незначительны у пациентов, принимающих аспирин и другие фармакологические ингибиторы тромбоцитов [24].

Кроме того, вследствие указанных мембранных эффектов у ω -3 ПНЖК зарегистрировано свойство уменьшать активность клеток воспаления и уровни определенных медиаторов воспаления, результатом чего является снижение хрупкости атеросклеротических бляшек стенок артерий и улучшение эластичности сосудов [22].

Существуют исследования, в которых показано улучшение эндотелиальной функции после приема ЭПК и ДГК. Эндотелиальная функция оценивалась при помощи ультразвукового обследования или плетизмографии [25]. Есть сообщения о гипотензивном действии больших доз ЭПК и ДГК [8, 24]. Интересно, что активным компонентом в этом случае является ДГК, по крайней мере если принимать ее по 4 г/день [25]. Умеренные эффекты по снижению артериального давления, вероятно, являются результатом улучшения функции эндотелия [26, 27].

Разные жирные кислоты борются за попадание в мембрану клеток, поэтому применение смеси различных типов жирных кислот (рыбий жир или разнообразные биологические добавки к пище) обладает непредсказуемым действием, при этом суммарный эффект препаратов, как правило, неспецифичен [28-30].

В отличие от этого «подготовленная» форма — препарат Омакор, содержащий эфиры 46% ЭПК и 38% ДГК, позволяет им быстро встраиваться в поврежденные клетки миокарда, в течение 72 ч замещая насыщенные жирные кислоты. Благодаря этому эффекту Омакор оказывает наиболее мощное восстановительное воздействие на сердце в сравнении с полиненасыщенными жирными кислотами, представленными в другом виде. Очень важно, что Омакор — это единственный препарат ω -3 ПНЖК с доказанной эффективностью в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [20, 21, 31-34].

Таким образом, после встраивания ЭПК и ДГК в клеточную мембрану наблюдается ряд изменений клеточных функций в достаточно сильной степени, как показано в большом количестве и экспериментальных, и клинических исследований, благоприятно влияющих на сердечно-сосудистую систему [4, 10-16]. Внимание исследователей к многочисленным эффектам ω -3 ПНЖК все более усиливается, результатам закончившихся к данному времени крупномасштабных клинических исследований посвящен данный обзор.

ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и ишемическая болезнь сердца

Экспериментальные и клинические исследования выявили благоприятное влияние ω-3 ПНЖК на липидный спектр и эндотелиальную функцию. К настоящему времени получены результаты нескольких крупномасштабных клинических исследований, которые определили место ω-3 ПНЖК в лечении больных ИБС [28,29].

Заслуживает внимание работа по анализу клинических исследований, где с целью освещения перспектив использования благоприятных эффектов ω-3 ПНЖК в лечении сердечно-сосудистых заболеваний было рассчитано снижение риска смертельных исходов при применении различных препаратов и диет, воздействующих на липидный профиль [35]. Безусловно, что данные препараты и диеты назначались не просто с целью снижения уровней сывороточных липидов, а с целью снижения риска смертельных исходов по причине ИБС. Проведен анализ результатов лечения более 137 000 пациентов (97 клинических исследований), подвергавшихся терапии липидных расстройств. Среди них 35 исследований статинов, 8 исследований смол, связывающих желчные кислоты, 14 исследований ω-3 ПНЖК и 18 исследований эффектов общих изменений в диете.

Как показал анализ, только в двух группах исследований (статины и ω-3 ПНЖК) медицинские вмешательства были сопряжены со значимым снижением общей смертности, что демонстрирует возможность снижения риска серьезных неблагоприятных медицинских исходов не только в группе назначения статинов, но и в группе назначения ω-3 ПНЖК.

Необходимо отметить, что в двух исследованиях ω-3 ПНЖК, подвергшихся данному анализу, активные агенты не могли быть с точностью определены, так как между группами существовали большие различия в питании [20,37]. Пока не ясно, приведет ли исключение данных исследований из объединенной группы ω-3 жирных кислот к сохранению полученного результата – снижения риска смертельных исходов у пациентов с ИБС. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что для большинства пациентов увеличение уровня приема ω-3 ПНЖК безопасно, при этом оно является недорогим способом значительного снижения риска ИБС, особенно аритмической смерти.

Самим крупным и хорошо контролируемым исследованием по вторичной профилактике сердечно-сосудистых исходов с помощью ω-3 ПНЖК явилось исследование GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico), в котором проводилась проверка гипотезы о возможном снижении риска смертельных исходов от ИБС на фоне отно-

сительно небольшого уровня приема ω-3 ПНЖК (1000 мг/день) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Случайным образом более 11 324 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (давностью менее 3 мес), были распределены в группы назначения по одной капсуле этиловых эфиров ω-3 ПНЖК (Омакор 1000 мг/сут) либо обычной терапии с последующим наблюдением в течение 3,5 лет.

В этом исследовании в группе пациентов, принимающих Омакор, зарегистрировано достоверное снижение суммарной частоты смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда на 15% ($p=0,023$) и суммарной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин на 20% ($p=0,008$), которые служили вторичными критериями эффективности. Наиболее значительно (на 45%; $p=0,0006$) в этой группе снизился риск внезапной смерти. Благоприятный эффект Омакора проявлялся быстро и сохранялся на протяжении всего исследования, при этом снижение риска внезапной смерти достигло статистической значимости уже через 4 мес после начала лечения [20].

Таким образом, результаты исследования GISSI-Prevenzione показали, что Омакор в дозе 1000 мг/сут может быть стандартным препаратом вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Исследование подтвердило высокую безопасность и хорошую переносимость препарата [20].

В своих последних рекомендациях American Heart Association/American College of Cardiology и European Society for Cardiology рекомендуют употребление двух ω-3 жирных кислот морского происхождения – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – в дозе 1000 мг/день для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, терапии последствий инфаркта миокарда и предотвращения внезапной сердечной смерти [38-41].

Анализ результатов исследований по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца позволяет сделать вывод, что применение ω-3 ПНЖК ассоциируется со снижением на 20% относительного риска смерти в популяциях пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечная недостаточность

Несмотря на несомненные достижения в вопросах лечения застойной сердечной недостаточности, прогноз для этих больных до настоящего времени остаётся неблагоприятным [21]. В этой связи важное значение имеет поиск новых путей предотвращения сердечно-сосудистой смерти, в том числе внезапной сердечной смерти, составляющей практически половину всех случаев летальных исходов у пациентов с сердечной недостаточностью [42].

Как известно, попытки улучшить результаты лечения больных хронической сердечной недостаточностью с помощью статинов не увенчались успехом (исследования CORONA, GISSI-HF [21,42]).

В то же время, свойства ω -3 ПНЖК по их влиянию на сердечную недостаточность, установленные в observational исследованиях [30,43-45], получили обширные документальные доказательства в экспериментах на клеточных и животных моделях [46]. В частности, выявлены благоприятные эффекты ω -3 ПНЖК на воспалительные процессы (подавление синтеза цитокинов), агрегацию тромбоцитов, эндотелиальную функцию, артериальное давление, сердечный ритм, функцию желудочков и активность вегетативной нервной системы [46-52].

В 2008 г. опубликованы результаты крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования на уровне национальной репрезентативной сети госпиталей и амбулаторных учреждений Италии с целью проверки гипотезы, что ω -3 ПНЖК способны улучшить показатели заболеваемости и смертности у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью независимо от ее этиологии и величины фракции выброса левого желудочка. В исследование включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по классификации NYHA независимо от ее причины и величины фракции выброса левого желудочка, которым назначали в случайном порядке ω -3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/сут ($n=3494$) или плацебо ($n=3481$). Период наблюдения составил 3,9 лет. Первичными конечными точками были смертность, а также смертность или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. В исследовании пациентам было рекомендовано применять любые препараты с доказанной эффективностью при ХСН (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, спиронолактон) [21].

Результаты исследования GISSI-HF продемонстрировали, что Омакор снизил смертность и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся клиническими проявлениями. Применение данного препарата в дозировке 1000 мг/сут привело к снижению смертности на 9% ($p=0,041$), снижению комбинации смертности от любых причин и частоты поступления в стационар в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 8% ($p=0,009$) по сравнению с группой плацебо. Частота госпитализаций по поводу желудочковых аритмий на фоне приема ω -3 ПНЖК 1000 мг снизилась на 28% ($p=0,013$) [42].

При выполнении анализа в соответствии с протоколом, выполненным у 5 000 пациентов, полностью при-

держивавшихся лечения, смертность была снижена на 14% ($p=0,004$) по сравнению с плацебо [42].

Документально подтвержденное положительное влияние ω -3 ПНЖК 1000 мг на обе первичные конечные точки (снижение числа фатальных событий и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами) позволяет предполагать, что препарат влияет на механизмы, лежащие в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Это предположение согласуется с результатами опубликованных эпидемиологических [53] и экспериментальных исследований, а также исследований, представивших доказательства снижения сосудистой резистентности и ослабления вазоконстрикторных реакций на ангиотензин II [54,55], улучшения диастолической функции левого желудочка [56], а также уменьшения гипертензивной гипертрофии левого желудочка [57-59].

Терапия изучаемыми препаратами достоверно не влияла на уровни артериального давления (изменение систолического АД: $p=0,47$; диастолического АД: $p=0,43$) и частоту сердечных сокращений ($p=0,73$). Как и предполагалось, у пациентов, распределенных на группу ω -3 ПНЖК, плазменные концентрации триглицеридов несколько снизились с 1,42 ммоль/л на исходном этапе до 1,36 ммоль/л (0,99-1,93) через 1 год и 1,34 ммоль/л (0,98-1,85) через 3 года лечения.

Не было обнаружено достоверных различий по уровням общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой или низкой плотности между группами пациентов, получавших ω -3 ПНЖК или плацебо. Случаи развития инсульта были зарегистрированы у 122 (4%) пациентов в группе ω -3 ПНЖК и 103 (3%) пациентов в группе плацебо ($p=0,271$). Частота геморрагических осложнений была примерно одинаковой в двух группах лечения, кроме того, отсутствовали значимые различия по частоте применения антиагрегантов в этих группах [42].

Таким образом, исследование GISSI-HF показало, что длительное назначение ω -3 ПНЖК 1000 мг/сут было эффективным в уменьшении как общей смертности, так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Благоприятный эффект препарата был достигнут в популяции пациентов, уже получавших рекомендуемые препараты, наблюдался во всех заранее определенных подгруппах пациентов и был подтвержден результатами анализа по протоколу. Лечение ω -3 ПНЖК 1000 мг не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами в популяции пациентов с сердечной недостаточностью, у которых его применение ранее никогда не изучалось, что свидетельствует о безопасности данного препарата.

Интересные результаты исследования по изучению влияния ω -3 ПНЖК на фракцию выброса левого желудочка у пациентов с систолической сердечной не-

достаточностью были опубликованы в феврале 2011 г. У 133 больных ишемиической дилатационной кардиопатией было изучено влияние 2000 мг ω -3 ПНЖК на систолическую функцию левого желудочка с фракцией выброса менее 45% [60]. Через 12 мес от начала лечения на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности в сравнении с группой плацебо у пациентов, принимающих ω -3 ПНЖК, зарегистрировано высокозначимое ($p < 0,001$) увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение функционального класса ХСН по NYHA, а также значительное уменьшение госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Эти обнадеживающие результаты требуют дальнейших исследований для подтверждения полученных данных.

Таким образом, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты расширили небольшое количество классов препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на нарушения ритма и внезапную сердечную смерть

Особый интерес представляют эффекты ω -3 ПНЖК на фатальные и нефатальные аритмические события. Именно для таких эффектов в экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях были получены наиболее сильные доказательства [61]. Включение ω -3 ПНЖК в мембраны клеток снижает их электрическую возбудимость и, следовательно, риск сердечных аритмий, причем независимо от основного патогенетического механизма их возникновения [62-64].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ω -3 ПНЖК обладают и прямыми антиаритмическими свойствами. В частности, они подавляют индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода [65]. Одновременно ω -3 ПНЖК оказывают влияние на структурное ремоделирование миокарда предсердий, т.е. оказывают действие на аритмогенный субстрат заболевания, в частности при фибрилляции предсердий [66].

Среди результатов экспериментальных исследований также достаточно важным является выявленная способность ω -3 ПНЖК уменьшать вазоконстрикторную реакцию на активацию ангиотензина II и возможность блокирования его местных электрофизиологических эффектов. Выявлены антиаритмические эффекты, обусловленные влиянием ω -3 ПНЖК на предотвращение перегрузки клетки кальцием путем поддержания «медленных» кальциевых каналов [67], повышение активности Ca^{2+}/Mg^{2+} -АТФазы в митохондриях сердца [68], а также мощное подавление потенциал-зависимых натриевых каналов [69,70].

Эти данные доказывают и результаты крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований GISSI [20,42], где убедительно продемонстрировано, что абсолютное снижение риска общей смертности определяется, в первую очередь, уменьшением частоты аритмических смертей. Кроме того, практически половина величины снижения абсолютного риска первичной госпитализации по сердечно-сосудистым показаниям была также связана с уменьшением числа поступлений в стационар в связи с желудочковыми аритмиями [20,42].

Эффективность ω -3 ПНЖК в первичной профилактике фибрилляции предсердий изучалась в нескольких эпидемиологических исследованиях. В исследовании Cardiovascular Health Study у 4 815 пациентов в возрасте старше 65 лет было выявлено статистически достоверное снижение риска фибрилляции предсердий на 31% на фоне применения больших доз ω -3 ПНЖК [71].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2 174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития фибрилляции предсердий [72]. В то же время, другие эпидемиологические исследования не подтвердили снижение риска развития фибрилляции предсердий на фоне увеличения потребления ω -3 ПНЖК [72-75]. Здесь необходимо отметить, что эти исследования были ретроспективными и не предполагали применение стандартизированных лекарственных препаратов, содержащих определенное количество ω -3 ПНЖК.

S. Nodari с соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучили эффективность ω -3 ПНЖК в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у 199 пациентов, получавших также амиодарон и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Лечение ω -3 ПНЖК привело к значительному снижению частоты рецидивов фибрилляции предсердий. Разница между группами была статистически значимой уже через 3 мес после начала лечения и достигла максимума через 1 год [76].

В настоящее время эффективность ω -3 ПНЖК во вторичной профилактике фибрилляции предсердий изучается в исследовании FORWARD [77], в которое планируется включить 1 400 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Что касается желудочковых тахикардий, то недавно в одном из клинических исследований было обнаружено, что внутривенная инфузия 3,8 г лекарственного препарата ω -3 ПНЖК приводила к полному прерыванию желудочковой тахикардии, вызванной программной стимуляцией у 5 из 7 пациентов [78]. Инте-

ресные результаты зарегистрированы в исследовании Christensen J.H. с соавт., где было показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора более часто применялась у пациентов с низкими сывороточными концентрациями ω -3 ПНЖК [79]. Результаты недавно проведенного крупного рандомизированного исследования SOFA с участием 546 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, свидетельствуют о недостоверной тенденции к улучшению выживаемости среди пациентов, принимавших препарат ЭПК и ДГК в дозе 2000 мг/сут [80]. Аналогичные данные получены и в другом недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором отмечалось увеличение периода времени до наступления смерти или первого случая активации имплантированного кардиовертер-дефибриллятора в группе пациентов, дополнительно получавших ω -3 ПНЖК [81].

В заключение необходимо отметить, что преимуществами ω -3 ПНЖК перед «чистыми» антиаритмиками являются доказанные безопасность (в частности, отсутствие аритмогенного действия) и эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов. Исходя из этого ω -3 ПНЖК следует назначать в первую очередь пациентам с нарушениями ритма на фоне ИБС и/или сердечной недостаточности, принимая во внимание их благоприятное влияние на выживаемость таких больных. Перспективно дальнейшее изучение эффективности стандартизированных препаратов ω -3 ПНЖК (Омакор), обладающих прямыми антиаритмическими свойствами и оказывающих влияние на ремоделирование предсердий (т.е. субстрат аритмии).

ω -3 индекс

После того как была показана связь между высоким уровнем ω -3 жирных кислот в крови и снижением риска сердечно-сосудистых событий, появилась возможность обсуждения того, что биомаркеры ω -3 ПНЖК могут иметь клиническое значение для определения прогноза, и в первую очередь прогноза внезапной сердечной смерти [82].

В этой связи исследователями был предложен ω -3 индекс, который был определен как процентное количество ЭПК и ДГК в мембране красных кровяных клеток, если суммарное количество всех жирных кислот составляет 100% [82]. К настоящему времени показано, что данный показатель хорошо коррелирует с остальными биомаркерами ω -3 жирных кислот, такими как определение содержания ЭПК и ДГК в крови, состава жирных кислот в сердечных пробах, сывороточных концентраций ЭПК и ДГК, и другими [83]. Очень важно, что период его полужизни в 4-6 раз больше, чем у ЭПК и ДГК в сыворотке, поэтому ω -3 индекс отражает суммарный прием ω -3 жирных кислот аналогично уров-

ню гликозилированного гемоглобина, отражающего метаболизм глюкозы при диабете. В лабораториях ω -3 индекс определяют в соответствии со стандартизированной методикой под строгим контролем качества.

Результаты исследований показывают, что риск внезапной сердечной смерти, связанный с ω -3 индексом, равным 3,3%, в 10 раз выше, чем риск внезапной сердечной смерти, связанный с ω -3 индексом, равным 7% [84]. Например, внезапная сердечная смерть среди здоровых японцев практически не встречается (число случаев равно 7,8/100000) [85]. Это может иметь объяснение в том, что в Японии регистрируется высокий уровень ω -3 жирных кислот, что подтверждается изучением и ω -3 индекса [86]. Напротив, в Европе, в областях, где ω -3 индекс равен примерно 3,3%, число случаев внезапной сердечной смерти в популяции составляет 122/100000, и это в 15,5 раз больше, чем зарегистрировано в Японии [87]. В исследовании JELIS (упомянутом выше), проведенном в Японии на пациентах с гиперлипидемией, из которых 20% страдали коронарной болезнью сердца, риск внезапной сердечной смерти в исследуемой популяции составлял 40/100000 [86]. В исследовании HOPE, похожем исследовании, но проведенном уже среди пациентов западной популяции, риск составил 207/100000 [88]. Соответственно, риск, выявленный при помощи ω -3 индекса, может варьировать в 15 раз, что делает ω -3 индекс высокодифференциальным фактором прогноза.

Очень важно, что ω -3 индекс можно рассматривать в качестве изменяемого фактора риска, что очень сходно с липопротеидами низкой плотности [89]. Как и в случае с липопротеидами низкой плотности, уровень ω -3 индекса определяется диетой и, вероятно, имеет генетическую компоненту. Более того, у пациента можно ожидать изменение ω -3 индекса после изменений питания, при лечении ω -3 ПНЖК и при изменении других факторов.

В настоящее время исследователи для профилактики внезапной сердечной смерти у лиц с ω -3 индексом менее 7% рекомендуют прием ЭПК и ДГК [89].

Заключение

Резюмируя, можно отметить, что ω -3 ПНЖК эффективно снижают количество случаев внезапной смерти и инфаркта миокарда, а также продлевают жизнь после инфаркта миокарда и при хронической сердечной недостаточности.

В настоящее время в России зарегистрирован единственный стандартизированный по качественному и количественному составу препарат ω -3 ПНЖК (Омакор), доказавший свою эффективность по результатам крупномасштабных клинических исследований в лечении липидных расстройств, первичной и вторичной профилактики ИБС, ХСН и нарушениях сердечного ритма.

Литература

1. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns. *Artic Med Res* 1989; 48: 47-54.
2. Hirai A., Terano T., Saito H. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan. *Lands WEM*, ed. Proceedings of the AOCs short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids. Champaign, IL: American Oil Chemists Society, 1987; p. 9-24.
3. Kromhout D., Bosschieter E.B., Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
4. von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:139-45.
5. Harris W.S. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:375-80.
6. Bittiner S.B., Tucker W.F., Cartwright I. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988; 1: 378-80.
7. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 275:836-7.
8. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., Ridker P.M., Manson J.E., Willett W.C. et al. Blood levels of long-chain ω -3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2002; 346:1133-8.
9. Erkkila A.T., Lehto S., Pyorala K., Uusitupa M.I.J. ω -3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:65-71.
10. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids – a comprehensive strategy. *Ann Int Med* 1987; 107:890-9.
11. Stillwell W., Wassail S.R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem PhysLipids* 2003; 126:1-27.
12. Ma D.W., Seo J., Switzer K.C., Fan Y.Y., McMurray D.N., Lupton J.R., Chapkin R.S. ω -3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004; 15:700-6.
13. Li Q., Wang M., Tan L., Wang C., Ma J., Li N., Li Y., Xu G., Li J. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 2005; 46:1904-13.
14. Calder P.C. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1505S-19S.
15. Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.*, 2006;98:271-331.
16. Deckelbaum R.J., Worgall T.S., Seo T. ω -3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1520S-5S.
17. Harris W.S. ω -3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 1645S-54S.
18. Harris W.S., Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:387-93.
19. von Schacky C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vase Health and Risk Management*, 3, in press.
20. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
21. GISSI-HF investigators. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372, 1223-1130.
22. Thies F., Garry J.M., Yaqoob P., Rerkasem K., Williams J., Shearman C.P. et al. Association of ω -3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-85.
23. von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:554-62.
24. He K., Rimm E.B., Merchant A., Rosner B.A., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *J Am Med Assoc* 2002; 288:3130-6.
25. Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G., El-Sherbeeny N., Hamilton P.B., McGrath L.T. et al. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97:547-51.
26. Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., Donders A.R., Kok F.J. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493-9.
27. Goodfellow J., Bellamy M.F., Ramsey M.W., Jones C.J.H., Lewis M.J. Dietary Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids Improve Systemic Large Artery Endothelial Function in Subjects With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:265-70.
28. Psota T.L., Gebauer S.K., Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006; 98:31-181.
29. Jacobson T.A. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98:611-70i.
30. Wang C., Harris W.S., Chung M. et al. ω -3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:5-17.
31. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by ω -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; 105:1897-903.
32. Marchioli R. Treatment with polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Eur Heart J* 2001; 3: D85-96.
33. Macchia A., Levantese G., Franzosi M.G. et al. For the GISSI-Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 904-09.
34. Marchioli R., Levantese G., Macchia et al. For the GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of ω -3 fatty acids and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membrane Biol* 2005; 206:117-28.
35. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165:725-30.
36. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Renaud S., Monjaud I., Mamelle N., Delaye J. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-85.
37. Singh R.B., Dubnov G., Niaz M.A., Ghosh S., Singh R., Rastogi S.S., Manor O., Pella D., Berry E.M. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360:1455-61.
38. Smith S.C., Allen J., Blair S.N., Bonow R.O., Brass L.M., Fonarow G.C. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113:2363-72.
39. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
40. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G., Brugada P. et al. European Society of Cardiology update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:13-5.
41. Van der Werf F., Ardissino D., Betriu A., Cokkinos D.V., Falk E., Fox K.A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66. Ernährung Gohlke. H. Z Kardiol 2005;94(Suppl 3): II/22-9.
42. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
43. He K., Song Y., Daviglus M.L., Liu K. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35:1538-2.
44. He K., Song Y., Daviglus M.L., Liu K., Van Horn L., Dyer A.R., Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
45. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885-99.
46. London B., Albert C., Anderson M.E. et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: e320-35.
47. Chin J.P., Gust A.P., Nestel P.J., Dart A.M. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22-28.
48. Li Q., Zhang Q., Wang M. et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys* 2007; 466: 250-59.
49. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52-59.
50. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., Geleijnse J.M., Zock P.L., Katan M.B. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112:1945-52.
51. Mozaffarian D., Bryson C.L., Lemaitre R.N., Burke G.L., Siscovick D.S. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2015-21.
52. Mozaffarian D., Stein P.K., Primeas R.J., Siscovick D.S. Dietary fish and ω -3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117:1130-37.
53. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., Geleijnse J.M., Zock P.L., Katan M.B. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112:1945-52.
54. Raitt M.H., Connor W.E., 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: 2884-91.
55. Chin J.P., Gust A.P., Nestel P.J., Dart A.M. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22-28.
56. Li Q., Zhang Q., Wang M. et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys* 2007; 466: 250-59.
57. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52-59.
58. Mozaffarian D., Stein P.K., Primeas R.J., Siscovick D.S. Dietary fish and ω -3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117:1130-37.
59. Mozaffarian D., Gottdiener J.S., Siscovick D.S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006; 97: 216-22.
60. Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy/ Savina Nodari, Marco Triggiani, Umberto Campia, Alessandra Manerba, Giuseppe // J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57:870-879.
61. London B., Albert C., Anderson M.E. et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: e320-35.

62. Di Stasi D., Bernasconi R., Marchioli R. et al. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:183-90.
63. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of ω -3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 1467S76S.
64. Hibbeln J.R., Nieminen L.R.G., Blasbalg T.L., Riggs J.A., Lands W.E.M. Healthy intakes of ω -3 and ω -6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 1483S-93S.
65. Ninio D., Murphy K., Howe P., Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005, 16, 1189-1194.
66. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 2010, 381, 207-219.
67. Hallaq H., Smith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridene-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1760-4.
68. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:52-9.
69. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-80.
70. Li G., Sun H., Zhang X. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2009, 81, 286-293.
71. Mozaffarian D., Psaty B., Rimm E. et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 110, 368-373.
72. Virtanen J., Murus J., Voutilainen S., Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation*, 2009, 120, 2315-2321.
73. Berry J., Passman R., Prineas R. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative. *Heart Rhythm*, 2008, 5 (Suppl), S22 (Abstract).
74. Brouwer I., Heeringa J., Geleijnse J. et al. Intake of very long-chain ω -3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam study. *Am. Heart J.*, 2006, 151, 857-862.
75. Frost L., Vestergaard P. ω -3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, 50-54.
76. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation*, 2011, 124, 1100-1106.
77. Macchia A., Varini S., Grancelli H. et al. The rationale and design of the FOR omega ARD Trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled, independent study to test the efficacy of ω -3 PUFA for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with previous atrial fibrillation. *Am. Heart J.*, 2009, 157 (3), 423-427.
78. Schrepf R., Limmert T., Weber P.C., Theisen K., Sellmayer A. Immediate effects of ω -3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363:1441-2.
79. Christensen J.H., Riahi S., Schmidt E.B. et al. ω -3 fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2005; 7:338-44.
80. Cleland J.G., Coletta A.P., 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;7:1070-5.
81. Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil ω -3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-8.
82. Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39:212-20.
83. Harris W.S., Sands S.A., Windor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A. et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110:1645-9.
84. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 275:836-7.
85. Iso H. et al, JPHC Study Group. Intake of fish and ω -3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2006; 113:195-202.
86. Yokoyama M., Origasa H. For the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPIC Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003.
87. Moore M.J., Glover B.M., McCann C.J., Cromie N.A., Ferguson P., Catnesy D.C. et al. Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in Belfast. *Heart* 2006; 92:311-5.
88. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
89. Harris W.S., Sands S.A., Windor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A. et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110:1645-9.

Поступила 15.02.2012
Принята в печать 15.02.2012