

ПРИМЕНЕНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРИТМИЯМИ СЕРДЦА

А.О. Малыгин, В.Л. Дощицин*

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ.
121359, Москва, ул. маршала Тимошенко, 15

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для лечения больных с аритмиями сердца

А.О. Малыгин, В.Л. Дощицин*

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ. 121359, Москва, ул. маршала Тимошенко, 15

Имеются доказательства эффективного антиаритмического действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий и желудочковыми аритмиями. При этом доказано положительное влияние на риск внезапной аритмической смерти и общую смертность больных, переносящих инфаркт миокарда, и больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, аритмии, фибрилляция предсердий, атеросклероз.

РФК 2013;9(1):56-61

The use of omega-3 fatty acids for the treatment of patients with cardiac arrhythmias

A.O. Malygin, V.L. Doshchitsin*

Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Antiarrhythmic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA), eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in patients with recurrent atrial fibrillation and ventricular arrhythmias had been proven. The positive effect of the ω -3 PUFA on the risk of sudden arrhythmic death and overall mortality in the patients after myocardial infarction and patients with chronic heart failure had been also proven.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, arrhythmia, atrial fibrillation, atherosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):56-61

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

Введение

Нарушения ритма сердца являются одной из основных проблем современной кардиологии, играя важную роль в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее важные вопросы аритмологии — внезапная аритмическая смерть и фибрилляция предсердий. Внезапная аритмическая смерть в структуре общей смертности составляет около 13%, а в структуре смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) достигает 50% [1]. Фибрилляция предсердий играет важную роль в развитии декомпенсации хронической сердечной недостаточности, инсульта. Несмотря на то, что существует большое количество антиаритмических препаратов различных классов, все они обладают теми или иными недостатками, основные из которых — ограниченная эффективность и высокий риск возникновения различных побочных эффектов, что значительно ограничивает возможность их применения. В этой связи весьма актуальна разработка новых схем лечения, которые бы позволили повысить его эффективность, снизить вероятность побочных эффектов. В литературе имеются данные о возможности использования для этих целей омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -ЗПНЖК).

Хорошо известно, что содержащиеся в продуктах из морских рыб и животных ω -ЗПНЖК могут оказывать благотворное действие на развитие атеросклероза [2,3]. Благотворное влияние этих веществ на гипертриглицеридемию [4] и риск тромбозов [5] могут частично объяснить их позитивный эффект на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что это действие обусловлено, главным образом, их положительным влиянием на мембраны кардиомиоцитов и антиаритмическими эффектами [6].

Интерес к ω -ЗПНЖК вырос в 80-х годах, когда в результате исследований датских ученых Dyerberg J. и Bang H. [7] было установлено, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз и ИБС, артериальная гипертензия) у жителей Гренландии объясняется, скорее всего, потреблением большого количества морских животных и рыб с высоким содержанием ω -ЗПНЖК. Ученые обнаружили, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, определяется высокая концентрация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой кислот. Эти данные были подтверждены результатами эпидемиологических обследований населения прибрежных районов Японии, Нидерландов и ряда других стран [8,9].

Механизмы действия

Для объяснения антиаритмического эффекта ω -ЗПНЖК предлагаются следующие основные механизмы действия:

Сведения об авторах:

Малыгин Андрей Олегович — врач отделения нарушений ритма сердца ЦКБ с поликлиникой УДП РФ

Дощицин Владимир Леонидович — д.м.н. профессор, научный руководитель по терапии ЦКБ с поликлиникой УДП РФ

- влияние ω-3ПНЖК на метаболизм эйкозаноидов;
- влияние ω-3ПНЖК на мембранные фосфолипиды;
- прямое влияние ω-3ПНЖК на состав неэстерифицированных жирных кислот в миокарде;
- влияние ω-3ПНЖК на инозитольный цикл и сигнальную систему клетки;
- влияние ω-3ПНЖК на ионные каналы;
- влияние на ферменты;
- влияние на рецепторы.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что антиаритмический эффект ω-3ПНЖК является результатом взаимодействия двух и более механизмов, но последовательность их включения не установлена. Эффекты ω-3ПНЖК более убедительно объясняются их влиянием на метаболизм эйкозаноидов, но очевидно также и существование других факторов, вмешивающихся на том или ином этапе. Омега-3ПНЖК модифицируют так много различных факторов, что невозможно приписать все благоприятные эффекты лишь одному механизму действия [10].

Влияние ω-3ПНЖК на метаболизм эйкозаноидов

Линолевая кислота – представитель семейства ω-6ПНЖК и предшественник арахидоновой кислоты, несомненно, является доминирующим предшественником синтеза эйкозаноидов в пище. В большинстве исследований связи между потреблением рыбьего жира и заболеваниями сердца была продемонстрирована конкуренция между арахидоновой кислотой и ω-3ПНЖК за то, чтобы стать субстратом в синтезе эйкозаноидов. Когда с пищей в организм попадают эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, они конкурируют с арахидоновой кислотой. Снижение содержания арахидоновой кислоты в мембране может повлечь изменения в синтезе эйкозаноидов и зависящих от них клеточных функций. Уменьшение отношения арахидоновой кислоты к эйкозапентаеновой кислоте сдвигает синтез эйкозаноидов в сторону нарастания количества тромбксана A_3 и простагландина I_3 за счет уменьшения синтеза тромбксана A_2 и простагландина I_2 , соответственно. Такой сдвиг снижает риск фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти [11]. Риск желудочковой аритмии, вызванной ишемией миокарда, прямо пропорционален балансу между тромбксаном A_2 и простагландином I_2 . Coker S. и Parrat J. обнаружили, что тромбксан A высвобождается в качестве раннего ответа на окклюзию, тогда как простагландин I_2 выделяется после наступления ишемии [12]. Препараты, блокирующие рецепторы тромбксана A_2 , уменьшают частоту ишемической и реперфузионной аритмий. При повышении активности простагландина I_2 в тканях частота и тяжесть обеих видов аритмий уменьшается. Charnock J. и соавт. продемонстрировали, что соотношение арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кис-

лоты и докозагексаеновой кислоты в фосфолипидах миокарда может быть изменено под воздействием жирных кислот, что в свою очередь ведет к сдвигу баланса между уровнями простагландина I_2 и ω-3ПНЖК [13]. Омега-3ПНЖК сдвигают баланс в сторону предотвращения нарушений сердечного ритма.

Влияние ω-3ПНЖК на мембранные фосфолипиды

Принято считать, что изменения липидного состава биологических мембран приводит к изменению их функций. Это справедливо и в отношении мембран кардиомиоцитов (сарколеммы) [14]. Сарколемма клетки сердца играет важную роль в регуляции движения ионов в клетку и из нее. Рецепторы, участвующие в передаче клеточных сигналов, переносчики и ферменты встроены в липидный бислой мембраны, и любые изменения состава жирных кислот в мембране могут повлиять на ее функции. Влияние пищевых липидов на функцию мембран кардиомиоцитов было продемонстрировано в клинических исследованиях и в экспериментах на животных [15]. Было предположено, что развитие аритмии связано с вызванными диетой изменениями в составе жирных кислот мембран мышечных клеток сердца [16]. Hallaq H. и соавт. наблюдали, что изменения состава жирных кислот среды, в которой культивировали кардиомиоциты, привели к изменению их функции [17]. Изменения состава сердечных фосфолипидов и неэстерифицированных жирных кислот, достигнутые путем замены пищевых жирных кислот на ω-3ПНЖК, неоднократно демонстрировали антиаритмический эффект [13, 18, 19].

Прямое влияние ω-3ПНЖК на состав неэстерифицированных жирных кислот в миокарде

Согласно одной из первых гипотез при остром инфаркте миокарда происходит мобилизация липидов из жировой ткани, приводящая к повышению уровня свободных жирных кислот в плазме и клетках миокарда, в результате чего индуцируются аритмии [20]. Предполагалось, что избыток свободных жирных кислот вызывает аритмогенный эффект и может усугублять ишемическое повреждение. В нормальных условиях уровень неэстерифицированных жирных кислот в тканях очень низок. Большая часть жирных кислот окисляется в митохондриях для получения энергии, а остаток эстерифицируется и запасается в виде триацилглицерина и фосфолипидов [21]. После приема пищи предпочтительным источником энергии для окислительного процесса в миокарде является глюкоза. В условиях голодания источником энергии становятся неэстерифицированные жирные кислоты. Во время ишемии, когда часть миокарда переходит на анаэробный обмен, окисление жирных кислот нарушается, и начинают накапливаться неокисленные неэстерифицированные

жирные кислоты. Накопление неэстерифицированных жирных кислот оказывает токсическое действие на сердце и может индуцировать аритмии [22].

Влияние ω-3ПНЖК на инозитольный цикл и сигнальную систему клетки

Важным аспектом метаболизма мембранных липидов является инозитольный цикл. В инозитольном цикле образуется два важнейших вторичных мессенджера, в частности, фосфоинозитиды и диацилглицерин, которые участвуют в передаче клеточных сигналов.

Внеклеточный агонист взаимодействует со специфическим клеточным рецептором, образуя комплекс рецептор/агонист, и инициирует инозитольный цикл. Комплекс рецептор/агонист активирует специфическую фосфолипазу C, которая расщепляет фосфатидинозиты с образованием двух вторичных мессенджеров — фосфоинозитолтрифосфата и диацилглицерина. Фосфоинозитолтрифосфат активирует высвобождение внутриклеточных запасов кальция из эндоплазматического ретикулума (саркоплазматический ретикулум) в цитоплазму, способствует входу ионов Ca^{2+} в клетки и может влиять на электрофизиологические свойства миоцитов. Баланс ионов Ca^{2+} , доступных для сокращения, определяет возможность аритмии. Накопление кальция в клетке и нарушение кальциевого гомеостаза связано с аритмией [23]. Изменение содержания внутриклеточного кальция может оказывать влияние на процессы образования и проведения импульса во время ишемии миокарда [24]. Основными путями входа кальция в гладкомышечные клетки сосудов служат два вида кальциевых каналов — потенциал-управляемые и рецептор-управляемые [25]. В потенциал-управляемом кальциевом канале кальций высвобождается в ответ на волну электрического возбуждения, которая быстро распространяется по сердцу, вызывая его сокращение. В рецептор-управляемом канале метаболиты (арахидоновая кислота, тромбоксан A, лейкотриен B₄ и цитохром P450) усиливают исходный сигнал активации клетки путем стимуляции специфических мембранных рецепторов, связанных с фосфолипазой C, тем самым повышая клеточную концентрацию Ca^{2+} [26].

Влияние ω-3ПНЖК на ионные каналы

Влияние ω-3ПНЖК на кальций было признано вторичным, но мощным звеном их антиаритмического действия. Первые доказательства роли пищевых ω-3ПНЖК в регуляции высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума были получены в исследованиях Kinsella J. и соавт., которые продемонстрировали повышение поглощения Ca^{2+} эндоплазматическим ретикулумом, что было связано с предотвращением аритмии у крыс, выращенных на пище, богатой рыбь-

им жиром [27]. Hallaq H. и соавт. показали, что защитное действие ω-3ПНЖК может быть обусловлено не изменением мембранных фосфолипидов, а специфическим действием ω-3ПНЖК и их метаболитов [28]. Группа исследователей Hallaq H. и соавт. изучала изолированные кардиомиоциты крыс с применением нитрендипина, ингибитора медленных кальциевых каналов, и ω-3ПНЖК [17]. Это исследование показало, что ω-3ПНЖК оказывают двойное действие: они предотвращают чрезмерное поступление кальция, но в то же время повышают приток кальция, когда его уровень недостаточен. Омега-3ПНЖК блокируют также быстрые вольтаж-зависимые натриевые каналы сердца, в том числе I_{Kur} , I_{KACh} , I_{to} и I_K , оказывая мембран-стабилизирующее действие и подавляя сокращение рефрактерного периода [29].

Влияние на ферменты

Пищевые ω-3ПНЖК могут влиять на подвижность и активность ферментов, необходимых для образования энергии, и на функцию липид-протеин-зависимых рецепторов [14]. Kinoshita и соавт. обнаружили, что включение эйкозапентаеновой кислоты в пищу повышает активность Ca^{2+} -АТФазы в клетках миокарда и снижает тяжесть аритмии за счет подавления накопления Ca^{2+} после ишемии [30]. Потребление ω-3ПНЖК также влияет на активность фермента циклооксигеназы, воздействия на пути обмена эйкозаноидов [31]. Было выяснено, что ω-3ПНЖК влияют на активность фосфолипазы. Активация фосфолипазы A приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция. Фосфолипид D связана с сарколеммой и, по-видимому, участвует в передаче сигналов вторичными мессенджерами. Dai J. и соавт. показали, что фосфолипаза D сарколеммы активируется под действием ненасыщенных жирных кислот, в частности, арахидоновой и олеиновой кислот [32].

Влияние на рецепторы

Рецепторы сарколеммы участвуют в регуляции частоты и силы сокращения мышечных волокон. В зависимости от того, с каким соединением в результате их конкуренции свяжутся адренергические рецепторы — с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция, может повышаться или уменьшаться частота и сила сердечных сокращений [25]. Метаболиты арахидоновой кислоты, тромбоксан A₂ и простаглицлин, оказывают мощное, но противоположное действие на гладкие мышцы сосудов и тромбоциты.

Экспериментальные исследования

В экспериментах антиаритмическое действие ω-3ПНЖК изучали на нескольких моделях: 1) на животных с ишемической аритмией (аритмией, возник-

шей на фоне ишемии) и 2) на животных с реперфузионной аритмией. В исследовании Abeywardena M. и соавт., в котором ишемия вызывалась окклюзией коронарных артерий, было показано, что при употреблении ω-3 ПНЖК в сердце значительно снижаются уровень эйкозаноидов, в результате чего снижается порог для фибрилляции желудочков [33]. Pepe S. и McLennan P. использовали в качестве модели работающего сердца изолированное сердце крысы, получавшей ω-3 ПНЖК в течение 16 нед. Они обнаружили, что ω-3 ПНЖК предотвращает и снижает выраженность аритмий во время ишемии, а также повышает порог фибрилляции желудочков [34]. Chatock J.S. и соавт. изучали влияние ω-3 ПНЖК на работу сердца и обнаружили, что как механическая работа, так и электрическая стабильность миокарда у животных улучшались при назначении ω-3 ПНЖК [14]. Влияние длительного применения жирных кислот на мембраны кардиомиоцитов изучали McLennan P. и соавт. [35]. Они обнаружили, что ω-3 ПНЖК эффективно снижают восприимчивость миокарда к ишемической и реперфузионной аритмии. Антиаритмические свойства ω-3 ПНЖК изучали *in vivo* путем измерения порога фибрилляции желудочков у животных, в рацион которых были включены ω-3 ПНЖК. Антиаритмическое действие ω-3 ПНЖК также изучали *in vitro* в культуре неонатальных кардиомиоцитов. Hallaq H. и соавт. на кардиомиоцитах, погруженных в среду, содержащую ω-3 ПНЖК, показали, что последние предотвращают фибрилляцию желудочков [28]. Это объяснили тем, что ω-3 ПНЖК предотвращают накопление кальция в цитозоле. В экспериментальных моделях были получены данные о положительном влиянии на патогенез аритмий [36]. В 90-х годах прошлого века в ряде экспериментальных исследований на животных [18, 24, 27, 28, 35–42] была показана четкая связь между применением ω-3 ПНЖК и профилактикой аритмий.

Клинические исследования

Как уже было сказано выше, связь между потреблением ω-3 ПНЖК и снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности впервые была выявлена у эскимосов Гренландии. Несмотря на высокое содержание холестерина в пищевом рационе, смертность от инфаркта миокарда у эскимосов была раз в 40 раз ниже, чем у датчан. Кроме того, распространенность атеросклероза брюшной аорты, коронарных и сонных артерий была также значительно ниже. Объяснение видят в том, что диета эскимосов богата ω-3 ПНЖК из-за высокого потребления рыбы [43]. С конца 70-х годов в ряде эпидемиологических и интервенционных исследований была показана связь между потреблением ω-3 ПНЖК и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний [44–46]. В исследовании DART (Diet and Re-

infarction Trial – диета и повторный инфаркт), в котором участникам давали рекомендации по употреблению рыбы, было обнаружено, что потребление 2,5 г эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) в неделю на 29% снижает смертность среди мужчин в течение первых двух лет после инфаркта миокарда за счет снижения частоты развития фибрилляции желудочков [47].

Первым крупным клиническим исследованием, подтвердившем антиаритмическую эффективность ω-3 ПНЖК, стало исследование GISSI prevenzione, в котором было показано, что применение 1 г ω-3 ПНЖК на протяжении 3,5 лет у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, снижало риск внезапной смерти на 45%, общую смертность на 20%, сердечно-сосудистую смертность на 30% [48].

В 2006 г. были опубликованы рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти, в которые были включены ω-3 ПНЖК (класс рекомендаций II, с весьма высоким уровнем доказательств – B). [1].

В исследовании GISSI-HF лечение ω-3 ПНЖК пациентов с ХСН было отмечено снижение общей смертности на 9% и на 28% – снижение частоты госпитализаций, связанных с развитием желудочковой тахикардии [49].

Что касается фибрилляции предсердий, то в работе Callo L. и соавт. [50], а также в исследовании Панова А.В. и соавт. [51] выявлено значительное снижение риска развития пароксизмов в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, получавших ω-3 ПНЖК до операции. Nodari S. и соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность ω-3 ПНЖК в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий в течение года после электроимпульсной терапии у 158 пациентов, получавших также амиодарон и ингибиторы АПФ. Лечение ω-3 ПНЖК привело к значительному снижению рецидивов фибрилляции предсердий уже через 3 мес после начала лечения и достигло максимума через один год. [52]. В настоящее время проводятся рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования OPERA (n=1600) и FORWARD (n=1500), которые позволят уточнить роль ω-3 ПНЖК в профилактике фибрилляции предсердий.

Антонченко И.В. и соавт. показали, что достоверное проявление электрофизиологических эффектов на фоне приема ω-3 ПНЖК происходит не ранее 20 дня от начала приема. Также было отмечено снижение частоты развития пароксизмов фибрилляции предсердий в группе пациентов, принимающих ω-3 ПНЖК, и уменьшение времени купирования ФП прокаинамидом и пропафеноном [53].

По данным Нифонтова Е.М. и соавт. применение ω-3ПНЖК (Омакор) в течение 1 мес у 43 пациентов уменьшало на 20,1% количество одиночных экстрасистол, парных экстрасистол — на 47% ($p=0,0018$), числа пароксизмов желудочковой тахикардии — на 49% ($p=0,0029$). 18,6% из V градации перешли в IV, 20,9% — в IIIB и 2,3% — в IIIA градацию аритмии. Продолжение приема препарата в течение 2 мес сопровождалось дополнительным снижением числа одиночных экстрасистол на 17,5%, парных экстрасистол — на 33,4%, а числа пароксизмов желудочковой тахикардии — на 29,6% [54]

Гавва Е.М. и соавт. показали, что приём ω-3ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/сут в течение 6 мес у больных ИБС усиливает эффект стандартной антиаритмической терапии, уменьшая количество изолированных — на 75% и парных желудочковых экстрасистол — на 90%, и уменьшает число пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии через 6 мес у 46% пациентов, улучшает показатели турбулентности и вариабельности сердечного ритма, увеличивает омега-3 индекс эритроцитов [55].

Побочные действия

Во всех рандомизированных исследованиях было показано, что частота побочных эффектов ω-3ПНЖК не отличается от таковой в группах, принимавших плацебо. Это касается и наиболее прогностически неблагопри-

ятных групп больных, в частности, пациентов с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Это обстоятельство существенно отличает препарат ω-3ПНЖК от большинства препаратов, назначаемых для лечения аритмий сердца.

Заключение

Таким образом, ω-3ПНЖК, представленные на российском рынке препаратом Омакор, имеющим антиаритмические свойства с минимальными побочными эффектами, способны благоприятно влиять на прогноз больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью. Место этого препарата в медикаментозном лечении аритмий требует более детального изучения. Необходимо подчеркнуть, что основные данные о благоприятном действии ω-3ПНЖК на аритмии сердца и на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний были получены при использовании зарегистрированного лекарственного препарата и не могут быть распространены на другие источники этого субстрата, в частности, пищевые добавки и специальные диеты.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099–2140.
2. Lukomsky P. E., Bobkova B. I., Savenkov P. M. The Administration of Unsaturated Fatty Acids in Patients with Coronary Atherosclerosis. *Cor et Vasa* 1959; 1: 100.
3. Dyeberg J., Bang H.O., Stoffensen E. et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117–119.
4. Phillipson B. E., Rothrock D. W., Connor W. E. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210–1216.
5. Goodnight S.H. The antithrombotic effects of fish oil. In: Simopoulos A.P., Kifer R.R., Martin R.T., eds. *Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods*. Orlando, Fla: Academic Press; 1986; 135–149.
6. Turner J., McLennan P. L., Abeywardena M. Y. Absence of coronary aortic atherosclerosis in rats having dietary lipid modified vulnerability to cardiac arrhythmias. *Atherosclerosis* 1990; 82:105–112.
7. Bang H. O., Dyerberg J., Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200:69–73.
8. Hirai A., Terano T., Saito H. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan. In: Lands W.E.M., ed. *Proceedings of the AOCs short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids*. Champaign, IL: American Oil Chemists' Society; 1987; 9–24.
9. 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: 1205–09.
10. Leaf A., Jorgensen M. B., Jacobs A. K. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994; 90:2248–2257.
11. Coker S. J., Parratt J. R., Ledingham I. M. Evidence that thromboxane contributes to ventricular fibrillation induced by reperfusion of the ischaemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14:483–5.
12. Coker S.J., Parratt J.R. AH23848, a thromboxane antagonist, suppresses ischaemia and reperfusion induced arrhythmias in anaesthetized greyhounds. *Br J Pharmacol* 1985; 86:259–264.
13. Charnock J.S., McLennan P.L., Abeywardena M.Y. Dietary modulation of lipid metabolism and mechanical performance of the heart. *Mol Cell Biochem* 1992; 116:19–25.
14. Charnock J. S. Lipids and cardiac arrhythmias. *Prog Lipid Res* 1994; 33:355–85.
15. Spector A. A., Yorek M. A. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985; 26:1015–35.
16. Charnock J. S., Abeywardena M. Y., McLennan P. L. Diet and cardiac arrhythmia: Effects of lipids on age related changes in myocardial function in the rat. *Ann Nutr Metab* 1985; 29:306.
17. Hallaq H., Smith T. W., Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1992; 89:1760–4.
18. McLennan P. L. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:207–12.
19. McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S. Reversal of arrhythmogenic effects of long term saturated fatty acid intake by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:53–58.
20. Kurlen V. A., Oliver M. F. A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1970; 1(7651): 813–815.
21. Van der Vusse G. J., Glatz J.F.C., Stam H.C.G. Fatty acid homeostasis in the ormxocand ischemic heart. *Physiol Rev* 1992; 72:881–940.
22. Oliver M. F., Opie L. H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155–158.
23. Manning A. S., Hearse D. J. Reperfusion induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16:497–518.
24. Billman G. E., Leaf A. The effects of omega-3 fatty acids on ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia. In: Pownall, H. J. and Spector, A. A. eds. *Omega-3 Fatty Acids in Nutrition, Vascular Biology and Medicine*. Houston, TX: American Heart Association; 1994: 159–165.
25. Opie L. H. *The Heart. Physiology and Metabolism*. New York: Raven Press; 1991.
26. Weber P. C. Fish oil fatty acids and cardiovascular function: Epidemiology and biochemical mechanisms. *Biochem Soc Trans* 1990; 18:1045–1049.
27. Kinsella J. E., Lokesh B., Stone R. A. Dietary polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1–28.
28. Hallaq H., Sellmayer A., Smith, T. W., Leaf A. Protective effects of eicosapentaenoic acid on ouabain toxicity in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7834–7838.
29. Boland L., Drzewiecki M. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltagegated ion channels. *Cell Biochem Biophys* 2008; 52: 59–84.

30. Kinoshita I., Itoh K., Nishida-Nakai M. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction - enhanced cardiac micro-somal (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase activity. *Jap J Circ* 1994; 58:903-912.
31. Knapp H. R. Physiological and biochemical effects of fatty acids in man. In: Sinclair A., Gibson R. eds. *Essential Fatty Acids and Eicosanoids*. Champaign, IL: AOCS Publications; 1993: 330-333.
32. Dai J., Williams S. A., Ziegelhoffer A. Structure-activity relationship of the effect of cis-unsaturated fatty acids and heart sarcolemmal phospholipase D activity. *Prostaglandins. Leukotrienes. Essent Fatty Acids* 1995; 52:167-171.
33. Abeywardena M. Y., McLennan P. L., Charnock J. S. Role of eicosanoids in dietary fat modification of cardiac arrhythmia and ventricular fibrillation. In: Sinclair A., Gibson R. eds. *Essential Fatty Acids and Eicosanoids*. Champaign, IL: AOCS Publications; 1993: 257-261.
34. Pepe S., McLennan P. L. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 1996; 126:34-42.
35. McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116:709-717.
36. McLennan P. L., Bridle T. M., Abeywardena M. Y., Charnock J. S., Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J* 1992; 123(6):1555-61.
37. McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63:1411-1417.
38. McLennan P. L., Dallimore J. A. Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats. *J Nutr* 1995; 125:1003-1009.
39. McLennan P., Howe P., Abeywardena M. Y., et al. The cardiovascular protective role of docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 1996; 300:83-89.
40. Pepe S., McLennan P. L. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 1996; 126:34-42.
41. Kang J. X., Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sc USA* 1994; 91:9886-9890.
42. Leaf A. Omega-3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins. Leukotrienes. Essent Fatty Acids* 1995; 52:197-198.
43. Bang H. O., et al. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-2666.
44. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of diet and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
45. Kromhout D., Bosschiet E. B., Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209.
46. Shekelle R. B., Missel, L., Paul O. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Lancet* 1985; 313:820.
47. Burr M. L. Reflections on the diet and reinfarction trial (DART) *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl D): D75-78.
48. GISSI-Prevenzione Investigators Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354 (9177): 447-455.
49. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 PUFA in patients with chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-1130.
50. Carlo L., Bianconi L. Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1723-1728.
51. Panov A. V., Tatarskiy B. A., Gordeev M. L., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacother. Card.* 2008; (3): 26-30. Russian (Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., и др. Омега-3-ПНЖК в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008; (3): 26-30).
52. Nodari S., Manerba A., Madureri A., et al. Effects of polyunsaturated fatty acids n-3 in the prophylaxis of atrial fibrillation relapses after external electric cardioversion. *Eur. Heart J.*, 2006; 27, 887.
53. Antonchenko I. V., Tatarskiy B. A., Rodionov B. A., et al. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2009; 53: 5-11. Russian (Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А., и др. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии 2009; 53: 5-11).
54. Nifontov E. M., Shikhaliev D. R., Bogachev M. I., et al. Antiarrhythmic activity of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with stable ischemic heart disease and ventricular rhythm disturbances. *Kardiologia* 2010; 50(12):4-9. Russian (Нифонтов Е. М., Шихалиев Д.Р., Красичков А.С., и др. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма. Кардиология 2010; 50(12): 4-9).
55. Gawva E. M., Tsaregorodtsev D. A., Mamedov I. S., Sulimov V. A. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on predictors of sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease and ventricular rhythm disturbances. *Kardiologia* 2012; 52(7):14-21. Russian (Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С., Сулимов В.А. Влияние ω-3 полиненасыщенных жирных кислот на предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма. Кардиология 2012; 52(7): 14-21).

Поступила: 11.10.2012
Принята в печать: 26.10.2012