

Омега-3 ПНЖК в кардіоваскулярній профілактиці: раціональне харчування чи медикаментозна терапія?

Снижение риска кардиоваскулярных осложнений является сегодня главной задачей как при ведении кардиологических пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, так и при осуществлении профилактики у практически здоровых лиц. На современном этапе в распоряжении врачей находятся препараты, доказавшие эффективность в снижении кардиоваскулярного риска: антигипертензивные, гиполипидемические препараты, антитромботические средства, однако даже при их регулярном приеме решить проблему остаточного риска часто не удается. В связи с этим поиск способов дополнительного воздействия на механизмы, обуславливающие увеличение риска, продолжается. Кроме того, особый акцент в настоящее время делается на ранней кардиоваскулярной профилактике, которая должна начинаться на этапе до развития заболеваний – этой теме уделяется большое внимание в современных международных руководствах, включающих подробные рекомендации по изменению образа жизни и диете.

Появление в официальных руководствах рекомендаций по использованию омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – один из результатов постоянного поиска способов рационального использования существующих возможностей как для воздействия на факторы риска, так и для предотвращения осложнений уже развившихся заболеваний.

Вопросам применения омега-3 ПНЖК в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике была посвящена беседа нашего корреспондента с заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Верой Иосифовной Целуйко.

– Какие свойства ПНЖК обусловили пристальное внимание к ним со стороны исследователей и в конечном итоге – включение в международные рекомендации по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?

– ПНЖК обладают большим количеством важных биологических свойств. Особое внимание привлекает их способность регулировать работу ионных каналов клеток, в том числе кардиомиоцитов.

Ионные каналы, представляющие собой белковые молекулы, в большом количестве расположены в мембране кардиомиоцитов и обеспечивают транспорт ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- . Активация ионных каналов под влиянием каких-либо стимулов приводит к изменению проницаемости клеточной мембраны для ионных токов и, как следствие, изменению ее заряда. В результате формируется потенциал действия, распространяющийся по предсердиям, атриовентрикулярному узлу, проводящей системе Писа-Пуркинью и миокарду желудочков, последовательному возбуждению и сокращению всех отделов сердца. Таким образом, ионные каналы играют важную роль в возникновении электрофизиологических изменений в миокарде, обуславливающих сокращения сердца и их нормальное функционирование – главное условие сохранения стабильности ритма сердца. В этом можно

убедиться, вспомнив, что механизм действия известных антиаритмических препаратов основан именно на блокаде ионных каналов – натриевых (хинидин, новокаиномид, пропafenон, флекаинид), кальциевых (верапамил, дилтиазем), калиевых (амиодарон). Нарушение работы ионных каналов может приводить к нарушению распределения электрического заряда и увеличению риска возникновения аритмий.

– Каков механизм влияния ПНЖК на работу ионных каналов?

– Известно, что в состав фосфолипидов – основного структурного компонента биологических мембран, определяющего их проницаемость, – помимо ПНЖК (омега-3 и омега-6 ПНЖК), входят мононенасыщенные и ненасыщенные жирные кислоты (МНЖК и НЖК), которые обладают аритмогенным потенциалом. НЖК угнетают транспорт ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, оказывают дегенеративное действие на структуру митохондрий, что приводит к нарушению процессов биологического окисления и фосфорилирования. ПНЖК, напротив, предупреждают ингибирование фермента $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -азы, ликвидируют натриевую перегрузку и снижая транспорт Ca^{2+} внутрь клетки. При этом влияние на ионные каналы отличается у разных видов ПНЖК: омега-3 ПНЖК, в частности, эйкозопентагеновая (ЭПК) и докозагексагеновая (ДГК) обладают более выраженной способностью оптимизировать их работу по сравнению с омега-6 ПНЖК (арахидоновая кислота).

Накопление в мембранах кардиомиоцитов НЖК обуславливает нарушение нормального функционирования клеточных ионных каналов, что повышает риск нарушения сократимости миокарда.

Таким образом, поддержание в биофосфолипидном слое мембран кардиомиоцитов оптимального соотношения НЖК и ПНЖК (в сторону увеличения омега-3 ПНЖК) будет способствовать снижению риска нарушений ритма сердца.

Следует отметить, что в ряде экспериментальных исследований показано, что от соотношения ПНЖК и НЖК зависит риск не только аритмий, но и внезапной сердечной смерти. Важную роль омега-3 ПНЖК подтверждают и результаты популяционных исследований, в которых показано их влияние на риск аритмий и внезапной смерти.

Кроме того, с составом фосфолипидной мембраны кардиомиоцитов четко коррелирует вариабельность сердечного ритма, которая снижается с уменьшением содержания ПНЖК. Между тем вариабельность сердечного ритма, то есть возможность компенсаторного урежения или учащения сердечных сокращений, взаимосвязана с риском сердечно-сосудистых осложнений: прогноз пациентов ухудшается со снижением этого показателя.

– Вы упомянули об отличиях между омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК в отношении влияния на работу ионных каналов кардиомиоцитов. Имеются ли другие отличия между этими кислотами?

– Обсуждая отличительные особенности разных видов ПНЖК, следует обозначить еще одно их важное свойство – влияние на процессы воспаления, тромбообразования и вазомоторную функцию эндотелия. Омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК являются субстратом для образования простагландинов, простаглицлинов и лейкотриенов. Однако, если ЭПК способствует образованию тромбосана А3, не являющегося проагрегантом и вазоконстриктором, то при метаболизме арахидоновой кислоты образуется тромбосан А2 – один из главных факторов агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. ЭПК и арахидоновая кислота образуют также простаглицлины, обладающие сосудорасширяющей и антиагрегационной активностью. Но метаболизм арахидоновой кислоты связан с образованием только одного простаглицлина PG12, тогда как ЭПК – с выработкой двух, PG12 и PG13.

Кроме того, при окислении ПНЖК происходит синтез лейкотриенов. Так, арахидоновая кислота превращается в нестабильный лейкотриен А4, лейкотриены С4, D4 и E4, которые являются мощными вазоконстрикторами и активаторами воспаления. ЭПК образует лейкотриены, не участвующие в воспалении. Таким образом, оптимальное содержание омега-3 ПНЖК в клеточных мембранах обуславливает стабилизацию работы ионных



В.И. Целуйко

каналов кардиомиоцитов, а также значительное повышение концентрации сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Именно с использованием омега-3 ПНЖК (комбинации ЭПК и ДГК) осуществлялись известные клинические исследования, в которых получены доказательства его эффективности в кардиоваскулярной профилактике, в том числе вторичной.

– В каких исследованиях были получены эти доказательства и как они повлияли на международные рекомендации?

– В крупном рандомизированном исследовании с применением омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) GISSI-Prevenzione участвовали 11 323 больных после острого инфаркта миокарда. В группе вмешательства пациентам дополнительно назначали рецептурный препарат омега-3 (в капсулах, 1000 мг), в котором содержание ЭПК и ДГК составляло 84%, в группе контроля назначали стандартную терапию. Через один год наблюдения комбинированная первичная конечная точка (смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт) в группе больных, принимавших омега-3 ПНЖК, снизилась на 15% по сравнению с группой контроля. Кроме того, добавление омега-3 ПНЖК к группе контроля обеспечило снижение общей смертности на 21% и снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 30%. Дополнительный анализ показал, что снижение этого показателя произошло в основном за счет уменьшения на 45% случаев внезапной сердечной смерти уже через 4 мес после начала терапии.

Результаты исследования GISSI-Prevenzione стали основанием для разработки Американской ассоциацией сердца (АНА, 2002) рекомендаций по употреблению омега-3 ПНЖК (комбинации ЭПК и ДГК), в которых предложено использовать данную комбинацию омега-3 ПНЖК в дозе около 1000 мг/сут у пациентов с установленной ИБС.

В исследовании GISSI-HF добавление комбинации ЭПК и ДГК к стандартной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повлияло на наиболее достоверную и жесткую конечную точку – общую смертность за счет уменьшения частоты желудочковых аритмий и замедления прогрессирования ХСН. В этом же исследовании продемонстрирована эффективность данной комбинации омега-3 ПНЖК в улучшении фракции выброса.

Наша справка

- Данные о терапевтической эффективности применения омега-3 ПНЖК относятся к середине прошлого века. В 1944 г. исследователь Н.М. Sinclair отметил низкую распространенность ИБС среди гренландских эскимосов, у которых в рационе преобладали мясо китов, тюленей и рыба. Более 30 лет назад выявлено, что, несмотря на низкое содержание фруктов, овощей, сложных углеводов и высокое содержание насыщенных жиров и холестерина в пище, у эскимосов Гренландии уровень холестерина в крови был ниже, чем у сопоставимых по возрасту жителей Дании, что сочеталось с более низким риском развития инфаркта миокарда. В связи с этим было сделано предположение о роли ПНЖК (ЭПК и ДГК) в качестве эффективного средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (Balk E.M. et al., 2006).
- По данным крупного эпидемиологического исследования по изучению здоровья медицинских сестер в США (Nurses' Health Study), включение в рацион питания жирных пород рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее пяти раз в неделю способствует снижению риска развития инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ИБС.
- В исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) с использованием омега-3 ПНЖК продемонстрировано снижение смертности от всех причин у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе на 29% за два года наблюдения при увеличении потребления жирных видов рыб (от 200 до 400 мг/нед, что обеспечивало дополнительные 500–800 мг/сут омега-3 ПНЖК) (Burr M.L. et al., 1989).

– В современных европейских рекомендациях по лечению дислипидемий **омега-3 ПНЖК** рекомендованы для использования в комбинированной терапии. Какое влияние они оказывают на липидный спектр крови?

– Омега-3 ПНЖК способствуют снижению уровня триглицеридов крови и некому повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Еще в 2002 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) одобрило прием ПНЖК (комбинацию ЭПК и ДГК) в дозе 4 г/сут для лечения пациентов с очень высокой гипертриглицеридемией.

В соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу (2011) омега-3 ПНЖК могут использоваться при лечении гипертриглицеридемии. Эти рекомендации основаны на результатах исследований по использованию ПНЖК в качестве дополнительного средства к стандартной гиполлипидемической терапии у больных высокого сердечно-сосудистого риска. В исследовании, проведенном Davidson M.H. et al. (2007), добавление ЭПК к лечению статинами уменьшало количество коронарных событий по сравнению с монотерапией статинами. Анализ данных подгруппы пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, в частности с метаболическим синдромом, для которого характерны повышенный уровень триглицеридов и низкий – ХС ЛПВП, продемонстрировал уменьшение количества случаев развития ИБС.

Хочу обратить внимание, что из всех препаратов, рекомендованных сегодня для проведения комбинированной гиполлипидемической терапии в сочетании со статинами, только для омега-3 ПНЖК была показана способность улучшать прогноз больных с гиперхолестеринемией. Речь идет об исследовании японских ученых с участием 18 645 пациентов с гиперхолестеринемией, из которых 14 981 были включены в группу первичной профилактики (Saito Y. et al., 2008). В этом исследовании сравнивали эффективность монотерапии статином и комбинированного лечения статином и ЭПК в дозе 1800 мг/сут. К концу периода наблюдения, который составил пять лет, было отмечено снижение совокупной частоты основных коронарных событий на 15%.

В экспериментальных работах при воспроизведении холестерина атеросклероза у животных показано, что омега-3 ПНЖК могут замедлять рост атеросклеротической бляшки. В ходе клинических работ C. von Schacky и соавт. (1999), A.T. Egkila и соавт. (2004) выявлено, что диета с достаточным потреблением омега-3 ПНЖК способствует замедлению прогрессирования ангиографически подтвержденного коронарного атеросклероза.

– Возможно ли обеспечить ежедневное поступление необходимого количества омега-3 ПНЖК с пищей?

– Основным источником омега-3 ПНЖК является морская рыба жирных видов – семга, форель, макрель, скумбрия. В рекомендациях АНА по диете и образу жизни лицам без документально подтвержденной ИБС рекомендовано употребление различной рыбы (желательно жирной) не менее двух раз в неделю, что должно обеспечивать поступление в организм примерно 500 мг омега-3 ПНЖК. Больным с документально подтвержденной ИБС рекомендован прием комбинации ЭПК и ДГК в количестве примерно 1 г/сут, желательно в виде рыбы. Пациентам

с гипертриглицеридемией рекомендован прием комбинации ЭПК и ДГК в дозе 2-4 г/сут в капсулах под наблюдением врача. Таким образом, больным с ИБС или гипертриглицеридемией необходимо употреблять определенные виды морской рыбы не менее четырех раз в неделю. Однако высокое содержание омега-3 ПНЖК сохраняется только в свежеприготовленной рыбе – немороженой и несоленой, употреблять которую имеют возможность только жители морских и океанических побережий.

Удобной альтернативой обеспечения организма достаточным количеством омега-3 ПНЖК является прием препарата, содержащего комбинацию ЭПК и ДГК в оптимальном соотношении, то есть с преобладанием ЭПК. Выбирая препарат, важно понимать, что не для всех омега-3 ПНЖК, а также не для всех их комбинаций получены доказательства эффективности в кардиоваскулярной профилактике. Например, для альфа-линоленовой кислоты не получены доказательства эффективности во влиянии на прогноз кардиологических больных в виде результатов клинических исследований.

Основные исследования, результаты которых легли в основу международных рекомендаций, проводились с единственным в мире препаратом, содержащим комбинацию ДГК и ЭПК с более высоким процентным содержанием последней, что следует особо подчеркнуть, поскольку сегодня существуют препараты с различным соотношением этих двух компонентов.

– Подводя итоги вышесказанному, каким пациентам можно сегодня рекомендовать применение омега-3 ПНЖК в виде медикаментозной терапии?

– Несомненно, прием омега-3 ПНЖК показан больным с ИБС, в том числе перенесшим инфаркт миокарда, поскольку в условиях ишемии миокарда, обуславливающей повреждение фосфолипидного слоя мембраны кардиомиоцитов, особенно важно обеспечить правильную работу ионных каналов для снижения риска аритмий.

В ряде ситуаций целесообразным является назначение омега-3 ПНЖК и другим пациентам с высоким риском развития аритмий и внезапной смерти. Например, в настоящее время увеличивается число больных молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, для которых характерен высокий риск возникновения нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Как показывает мой личный опыт, не всем из них можно длительно назначать амиодарон по различным причинам. Это стало поводом для проведения сотрудниками нашей кафедры исследования, в котором таким пациентам назначали омега-3 ПНЖК (комбинацию ЭПК и ДГК). Выборка больных была недостаточной для того, чтобы делать выводы о влиянии такой терапии на риск внезапной смерти, однако можно с уверенностью констатировать, что применение омега-3 ПНЖК способствовало достоверному снижению риска развития аритмий в нашем исследовании.

Наличие гипертриглицеридемии также является показанием для назначения омега-3 ПНЖК в сочетании со статинами.

Таким образом, данные, полученные в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований, указывают на потенциальные положительные эффекты омега-3 ПНЖК в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике на фоне стандартной терапии.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Новости доказательной медицины

Сердечно-сосудистые эффекты шоколада с высоким содержанием флавоноидов (ШВФ) у больных с сердечной недостаточностью

Показано, что у здоровых лиц, а также у пациентов, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе сахарный диабет (СД), эндотелийзависимая дилатация (ЭЗД) коронарных артерий под действием какао улучшается. Согласно данным эпидемиологических исследований, между количеством потребляемого какао, с одной стороны, и уровнем артериального давления (АД) и смертностью от любой причины, с другой, существует обратная зависимость. Между тем при ХСН эффекты ШВФ до сих пор не изучались.

Исследование было проведено с целью оценить непосредственное и отсроченное влияние ШВФ на эндотелиальную функцию и тромбоцитарный гемостаз у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В исследование вошли 22 больных с ХСН стабильного течения (I-II функционального класса по NYHA) и фракцией выброса левого желудочка <50%. Всех больных просили за 24 ч до исследования избегать приема пищи, богатой флавоноидами. Исходное исследование проводили утром натощак. Оно заключалось в физикальном обследовании (в том числе измерении АД), заборе крови, изучении ЭЗД плечевой артерии, а также оценке барорецепторной функции, адгезии тромбоцитов и оксидантного стресса. Далее рандомизированно формировали 2 группы: основную – прием 40,0 г/сут черного ШВФ (Nestle Noir IntenseTM, 70% какао, общее содержание полифенолов в 1 г продукта – 15,6 мг эпикатехинового эквивалента) и контрольную – прием 28,4 г/сут плацебо-шоколада, в котором отсутствовало какао. Полученные порции нужно было съесть в течение 10 мин. Кроме того, каждый обследуемый получал ящик с ШВФ либо плацебо-шоколадом, которые следовало употреблять по 2 порции в сутки на фоне привычного рациона питания. В качестве первичной конечной точки выступала эндотелиальная функция, отражением которой служила ЭЗД (прирост диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии). Вторичными конечными точками были барорецепторная функция, адгезия тромбоцитов и показатели оксидантного стресса, которые оценивали повторно через 2 ч после первого приема шоколада, а также спустя 2 и 4 нед от начала его систематического употребления.

Выводы

У больных с ХСН в остром тесте ШВФ в отличие от шоколада, лишеного какао, улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает агрегацию тромбоцитов. В течение последующих 4 нед систематического приема ШВФ его благотворное влияние на функцию эндотелия сохраняется, тогда как тромбоцитарный эффект исчезает.

Комментарий

Если учесть, что при ХСН статины не корректируют дисфункцию эндотелия, то наличие у ШВФ позитивных сосудистых эффектов, выявленных в настоящем исследовании, следует признать фактом далеко не тривиальным. Интерес к какао как веществу, улучшающему функцию сердечно-сосудистой системы, возник благодаря наблюдениям за панамскими индейцами куна. Так, было показано, что в этом племени распространены артериальная гипертензия, даже среди пожилых лиц, незначительна, хотя количество потребляемого какао (к тому же богатого поваренной солью) крайне высоко. Далее выяснилось, что флавоноиды, содержащиеся в какао, снижают риск острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также уменьшают кардиоваскулярную смертность. В то же время молочный, белый и полусладкий шоколад подобным действием не обладает. Положительные эффекты ШВФ, очевидно, обусловлены полифенолами, которые способны корректировать эндотелиальную дисфункцию, имеющую при ХСН комплексную природу. Так, в ее генезе играют роль следующие молекулярные механизмы: повышенный уровень цитокинов, нарушения в передаче сигнала с эндотелиальных рецепторов, избыточная активность ангиотензинпревращающего фермента, гиперпродукция свободных радикалов и окисленных липопротеидов низкой плотности. Полифенолы, содержащиеся в какао, улучшают функцию эндотелия благодаря антиоксидантному эффекту и стимуляции NO-синтазы (NOS). Это представляется тем более важным, что при ХСН эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенным риском смерти и неблагоприятных событий. Кроме того, будучи высококалорийным продуктом, ШВФ может оказаться нутриентом, полезным при кахексии и анемии, которые свойственны тяжелой ХСН. Способность ШВФ улучшать ЭЗД связано с повышением сниженной при ХСН биодоступности NO. Действительно, в предыдущих исследованиях было показано, что у больных с артериальной гипертензией и СД флавоноиды увеличивают активность NO и улучшают ЭЗД. Кроме того, введение L-NMMA – ингибитора синтеза NO – нивелировало как рост плазменного уровня NO, так и коррекцию эндотелиальной дисфункции, которые были индуцированы приемом какао. Интересно, что диета с высоким содержанием флавоноидов повышает почечную экскрецию метаболитов NO, а чистый эпикатехин обладает таким же действием на эндотелий, как и какао, богатое флавоноидами. Краткосрочные эффекты последних опосредованы подавлением NADPH-оксидазы, что снижает продукцию свободных радикалов, ингибирующих NOS. Долговременное же свое влияние флавоноиды реализуют, стимулируя экспрессию эндотелиальной NOS. Наконец, эпикатехин не только увеличивает биодоступность NO, но и снижает плазменную концентрацию такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1. Показано, что какао также предотвращает пероксидацию липидов, уменьшая в плазме уровень окисленных ЛПНП и F2-изопропанов – важных маркеров пероксидации *in vivo*. Индуцируемое в остром тесте подавление полифенолами адгезии тромбоцитов, вероятно, было обусловлено высвобождением из них NO. В то же время 4-недельный курс терапии не уменьшал выраженность тромбоцитарной адгезии. Это объяснимо методическими особенностями, в частности тем, что финальное определение адгезии проводили утром натощак, когда полифенолы уже полностью метаболизируются и, следовательно, не могли оказывать прямого действия на тромбоцитарный NO. Опосредованный же эффект у полифенолов (например, через влияние на транскрипцию / трансляцию NOS) нельзя было предполагать даже теоретически, поскольку тромбоциты являются безъядерными клетками, а значит, белковый синтез в них исключен. Неожиданным оказалось то, что ШВФ не улучшал барорецепторной функции, хотя NO играет достаточно важную роль в сигнальных путях барорефлекса. Причиной этого, возможно, являлся прием всеми пациентами бета-адреноблокаторов, которые способны маскировать соответствующий эффект ШВФ. Кроме того, нужно принять во внимание и весьма небольшое количество больных (n=11), которым в представленной работе производили оценку барорефлекса. Отдельного обсуждения требует взаимосвязь между употреблением шоколада и уровнем АД. В ряде эпидемиологических и небольших клинических исследований было показано, что шоколад обладает небольшим, но отчетливым гипотензивным эффектом. Напротив, в настоящем исследовании ШВФ на АД влияния не оказывал. Чтобы объяснить данный факт, нужно учесть существование зависимости между выраженностью гипотензивного действия ШВФ и исходным уровнем АД: чем выше АД, тем в большей мере на фоне приема шоколада оно снижается. У обследованных же больных с ХСН величина АД в среднем составляла 110/65 мм рт. ст., и это типично для недостаточности кровообращения, тем более, что некоторые пациенты получали антигипертензивную терапию. Следовательно, хотя прием ШВФ сопровождался значительным повышением плазменного уровня эпикатехина и его метаболитов, шоколад из-за исходно низкого АД сколько-нибудь заметного гипотензивного эффекта не оказывал.

Flammer A., Sudano I., Wolfrum M. et al. Eur. Heart J., 2012, v. 33, p. 2172-2180

Перевод **Глеба Данина**