

Вильям Харрис, профессор, руководитель отдела нутрициологии и метаболических заболеваний, научно-исследовательский университет, Stanford (США)

# Омега-3 жирные кислоты и сердечно-сосудистые заболевания: доказательная база определения индекса омега-3 как нового фактора риска

В метаанализе 13 когортных исследований длительностью более 12 лет и общей численностью наблюдений более 220 тыс. человек, проведенном He et al., оценивали взаимосвязь между частотой употребления в пищу рыбы и уровнем смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Было выявлено, что употребление в пищу только одного рыбного блюда в неделю ассоциировано с 15% снижением смертности от ИБС по сравнению с более редким употреблением (менее 1 раза в месяц).

Исследование в Японии с участием 41 578 человек оценивало влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)\* на несколько конечных точек, наблюдение длилось более 10 лет. Самый низкий квинтиль потребления омега-3 ПНЖК составлял около 300 мг/сут, что примерно в два раза превышает среднюю норму потребления в США. Самый высокий уровень потребления в среднем был равен 2,4 г/сут. Среднее потребление омега-3 ПНЖК в этой популяции составило около 900 мг/сут, что примерно в 6 раз выше, чем потребление в США. В рамках таких различий в употреблении омега-3 ПНЖК в исследовании выявлено значительное снижение риска нелетальных коронарных событий и общего числа инфарктов миокарда (ИМ) в группах (рис. 1). Следовательно, уровень потребления омега-3 ПНЖК, при котором положительный эффект достигает плато, еще не определен.

## Интервенционные исследования омега-3 ПНЖК (Омакор)

GISSI Prevenzione – самое крупное контролируемое исследование препарата Омакор (сложные этиловые эфиры ЭПК/ДГК, 860 мг). Более 11 тыс. пациентов после ИМ были включены в исследование и получали либо 1 капсулу Омакора в день, либо плацебо.

Все больные также получали терапию, необходимую для лечения пациентов после ИМ. Длительность наблюдения – 3,5 года. В ходе этого исследования в группе, принимавшей Омакор, риск летального исхода по любой причине был ниже на 20%, а риск внезапной смерти от аритмий – на 45%.

Для оценки благоприятных эффектов омега-3 ПНЖК Studer et al. рассчитали относительное снижение риска летальных исходов по любой причине в ходе 97 клинических исследований гиполлипидемических средств. В основную группу вошли 137 тыс. пациентов, получавших гиполлипидемическую терапию, в группе контроля пациенты получали плацебо. В 35 исследованиях изучали статины, в 7 – фибраты, в 8 – секвестранты желчных кислот, в 14 – омега-3 ПНЖК и в 18 оценивался эффект различных диетических рекомендаций. Только при изучении двух групп препаратов были получены достоверные результаты по снижению общей смертности: статинов (-13%, 95% ДИ 0,81-0,94) и омега-3 ПНЖК (-23%, 95% ДИ 0,63-0,94). Таким образом, использование омега-3 ПНЖК позволяет значительно снизить риск общей смертности от ИБС и, что особенно важно, риск аритмической смерти.

## Механизм действия омега-3 ПНЖК

Несмотря на то что точные механизмы, при помощи которых омега-3 ПНЖК снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, точно не установлены, перечисленные ниже свойства, несомненно, играют ключевую роль в антиаритмических эффектах омега-3 ПНЖК.

1. Встраивание в фосфолипидный слой кардиомиоцитов: происходит не только в мембрану клеток, но и в мембраны клеточных органелл

(саркоплазматический ретикулум, например). Это приводит к нормализации работы  $Ca^{2+}$  насоса и уменьшает  $Ca$ -нагрузку во время ишемии, что снижает риск аритмий. Кроме этого, в случае ишемии в меньшей степени повышается активность фосфолипазы, которая расщепляет фосфолипиды мембраны клеток, и даже при расщеплении мембраны высвобождаются ЭПК и ДГК, обладающие протективным действием.

2. Модификация синтеза эйкозаноидов в сторону преобладания веществ с антитромботическим и антиаритмическим эффектом: снижение образования  $TxA_2$ , а также повышение соотношения  $PgI_2/TxA_2$ , характеризующееся антитромботическим и антиаритмическим эффектом.

3. Регулирование работы ионных каналов:  $Ca$ ,  $Na$ ,  $K$ . Регуляция активности происходит путем встраивания омега-3 ПНЖК в мембрану кардиомиоцита и изменения активности ионных каналов. Свободные ЭПК и ДГК способны регулировать функции ионных каналов и снижать риск развития аритмий.

4. Защита миокарда от токсического действия свободных насыщенных жирных кислот во время и после ишемии. Это происходит как за счет встроенных в мембрану ЭПК и ДГК, так и свободных омега-3 ПНЖК.

Важны также противовоспалительный, антиагрегационный и гипотензивный эффекты омега-3 ПНЖК.

## Биомаркеры омега-3 ПНЖК

Изучению взаимосвязи между биомаркерами омега-3 ПНЖК в организме и риском сердечно-сосудистых осложнений посвящено несколько крупных исследований.

Siscovick et al. изучили образцы крови 80 взрослых пациентов с первичной остановкой сердца в анамнезе и 108 здоровых добровольцев. Пациентам ранее не диагностировали ИБС. В обеих группах сравнивали содержание омега-3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) в мембране эритроцитов.

В рамках исследования HPS (Physicians' Health Study) у 14 916 здоровых лиц мужского пола в период с 1982 по 1984 год были взяты образцы крови. В течение последующих 17 лет внезапная коронарная смерть отмечалась у 94 мужчин. Содержание омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов пациентов, умерших внезапно, сравнили с таковым у 184 здоровых добровольцев группы контроля.

В обоих исследованиях максимальная концентрация омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов сопровождалась 90% снижением риска внезапной аритмической смерти по сравнению с группой пациентов с минимальной концентрацией омега-3 ПНЖК (рис. 2).

Исходя из полученных результатов, был сделан вывод, что повышенное потребление омега-3 ПНЖК (более высокий уровень биомаркеров) ассоциируется со значительным снижением риска внезапной аритмической смерти.

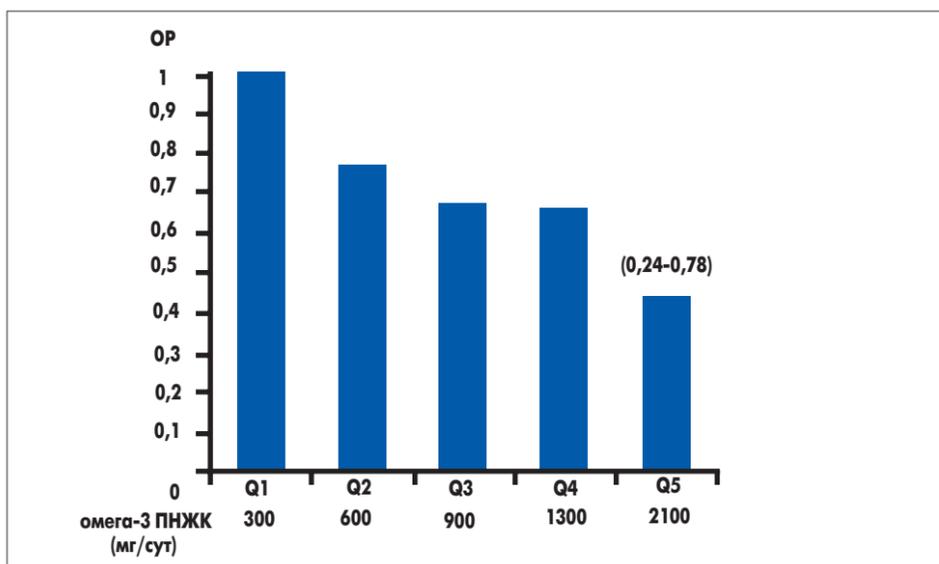


Рис. 1. Риск развития ИМ в зависимости от уровня употребления омега-3 ПНЖК. Популяционное исследование жителей Японии. 41 578 участников в возрасте 40-59 лет, 10 лет наблюдения с учетом всех известных факторов риска ИМ,  $p=0,02$ .

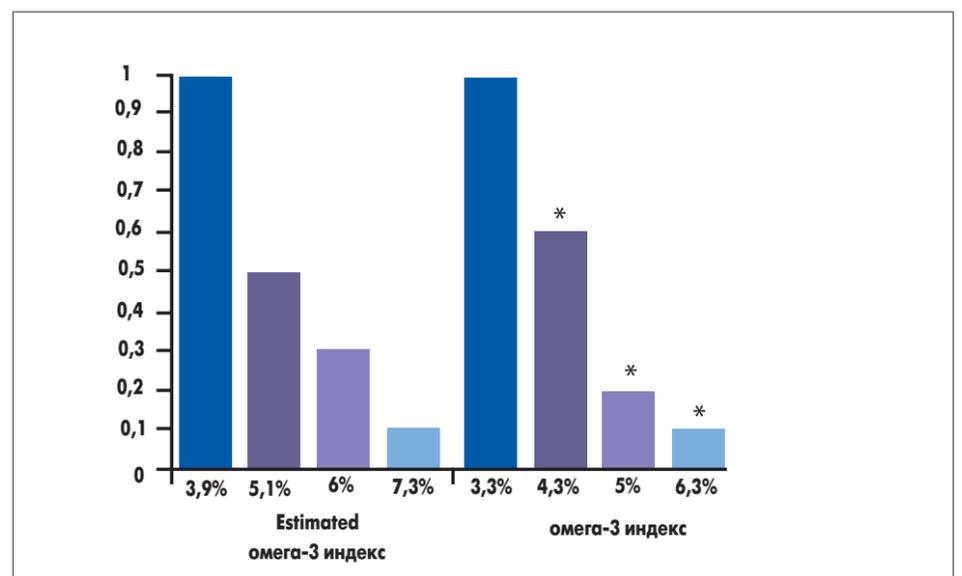


Рис. 2. Риск развития внезапной остановки сердца (справа) либо внезапной аритмической смерти (слева) в зависимости от значений омега-3 индекса



Рис. 3. Значения индекса омега-3 и риск развития сердечно-сосудистых осложнений

\* В Украине зарегистрирован оригинальный препарат Омакор «Солвей Фарма».

Была проанализирована концентрация жирных кислот в крови у 94 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и 94 здоровых добровольцев. Связь уровня омега-3 ПНЖК и ОКС оценивалась с помощью многофакторного анализа с учетом других факторов риска. В группе пациентов с ОКС содержание ЭПК + ДГК было на 29% ( $p=0,001$ ) ниже по сравнению с контролем. Таким образом, содержание ЭПК + ДГК является независимым фактором риска ОКС.

#### Индекс омега-3

Нами с Clemens von Schacky недавно сделано предположение, что индекс омега-3 (ЭПК + ДГК в виде процента общего содержания жирных кислот в эритроцитах) может рассматриваться как новый фактор риска смерти от ИБС. Так, индекс омега-3 более 8% ассоциируется с низким риском смерти и является целевым, индекс омега-3 менее 4% связан с высоким риском смерти от ИБС (рис. 3).

#### От биомаркера к фактору риска

Для того чтобы какой-то показатель рассматривать как фактор риска, он должен соответствовать нескольким требованиям. Индекс омега-3 даже на этой ранней стадии изучения выполняет многие из них.

Взаимосвязь между уровнями ЭПК + ДГК в мембранах и риском внезапной сердечной смерти является биологически правдоподобной. В настоящее время самым вероятным механизмом, при помощи которого они действуют, является снижение миокардиальной предрасположенности к летальным аритмиям. Более того, ЭПК + ДГК повышают стабильность бляшек и могут оказывать антиатеросклеротическое действие посредством различных других механизмов.

Индекс омега-3 поддается изменению посредством увеличения потребления омега-3 ПНЖК и, как было продемонстрировано, коррелирует с миокардиальным содержанием омега-3 ПНЖК у человека. Также индекс омега-3, по всей видимости, независим от других известных факторов риска. Наиболее важный вопрос, который необходимо задать относительно предполагаемого фактора риска: может ли его изменение влиять на исход заболевания? Описанные выше интервенционные клинические исследования указывают на то, что ЭПК + ДГК также могут соответствовать этому критерию.

#### Индекс омега-3 по сравнению с другими факторами риска ИБС

Исходя из опубликованных данных исследования HPS, описывающих частоту внезапной смерти по квартилям в зависимости от факторов риска, только два из них продемонстрировали статистическую значимость независимо от пола, возраста, курения (рис. 4). Это уровень СРБ и индекс омега-3, причем степень корреляции индекса была значительно выше. В отличие от уровня СРБ связь риска внезапной смерти и индекса омега-3 носила дозозависимый характер. Кроме этого, снижение риска смерти от аритмий в большей степени было

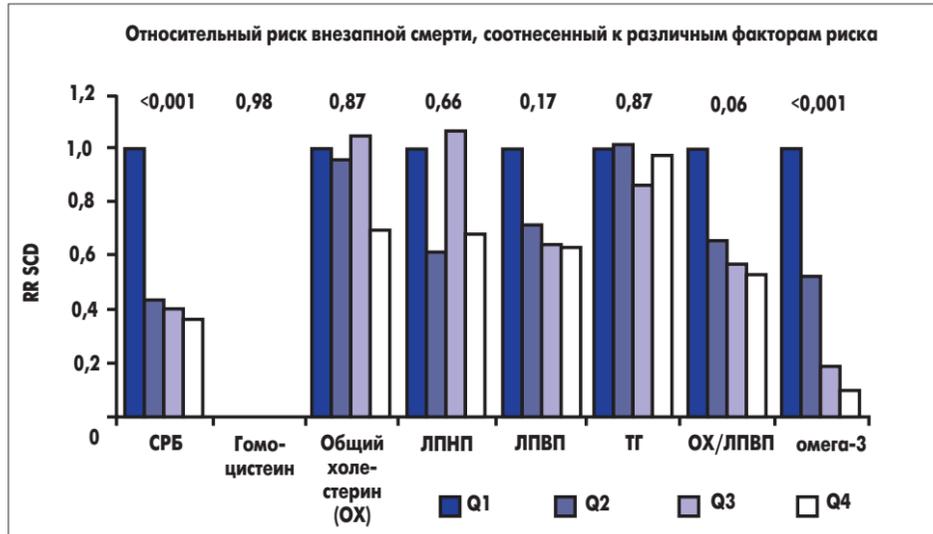


Рис. 4. Риск развития внезапной смерти в зависимости от содержания омега-3 ПНЖК в мембране эритроцитов, разбитого на квартили, в соотношении с традиционными факторами риска

связано с высоким уровнем омега-3 индекса (на 90%) по сравнению с низким уровнем СРБ (65%).

Таким образом, индекс омега-3 является наиболее значимым фактором риска внезапной смерти.

Квартиль 1 (черный столбик) – наиболее высокий риск, равный 1, подразумевает и максимальное значение обозначенного фактора риска. Менее интенсивная окраска столбца соответствует уменьшению риска и более

низкому значению фактора. Это относится ко всем факторам риска за исключением ЛПВП и омега-3 ПНЖК: черный столбец соответствует минимальному их значению, а белый – максимальному.

#### Заключение

Индекс омега-3 доказанно отражает состав жирных кислот в кардиомиоцитах и может рассматриваться как независимый фактор риска смерти от ИБС, особенно аритмической. Широкое внедрение клинического использования индекса омега-3 позволит клиницистам обнаруживать дефицит омега-3 ПНЖК, точнее стратифицировать пациентов с точки зрения риска внезапной сердечной смерти и может способствовать снижению тяжести ИБС.

По материалам статьи,  
опубликованной в Pharmacol Res.,  
2007, March, vol. 55(3), p. 217-223

3

**ОМАКОР™**  
84% EPA/DHA

**ДОКАЗАНО**

**спасает  
жизнь  
после  
инфаркта  
миокарда**

Омакор  
90% этилов эфир омега-3  
полиненасыщенных жирных  
кислот 1000 мг  
28 мягких капсул  
SOLVAY PHARMA

Дат. публікації: UA/2108/01/01

**SOLVAY PHARMA**

Представительство компании Солвей Фармацевтикалз ГмбХ в Украине:  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,  
тел.: (044) 224-53-00, 224-53-02, факс: (044) 224-53-01  
www.solvay-pharma.com.ua, www.mucoviscidos.com.ua