

Мареев Ю. В.^{1,2}, Ежов М. В.³, Виллевалде С. В.⁴, Алиева А. С.⁴, Обрезан А. Г.^{5,6}, Тарасов А. В.¹, Панов А. В.⁴, Константинов В. О.⁷, Сергиенко И. В.³, Арутюнов А. Г.⁸, Батюшин М. М.⁹, Гуревич В. С.^{7,10}, Тарловская Е. И.¹¹, Козиолова Н. А.¹², Громова О. А.¹³, Орлова Я. А.², Арутюнов Г. П.¹⁴, Мареев В. Ю.²

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия
- ² «Медицинский научно-образовательный центр» ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
- ³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- ⁵ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
- ⁶ ООО Группа компаний «Мой медицинский центр» Санкт-Петербург, Россия
- ⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- ⁸ «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия
- ⁹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
- ¹⁰ ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
- ¹¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
- ¹² ФГБУ «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
- ¹³ Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия
- ¹⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ПОЗИЦИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РОССИЙСКИХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ. СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Данный совет экспертов посвящен разбору метаанализа по изучению риска фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и данных по применению омега-3 ПНЖК у пациентов с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Основные положения совета экспертов: метаанализ по изучению риска ФП у пациентов на фоне применения омега-3 ПНЖК показал повышение риска развития этой аритмии. Однако следует учитывать невысокий риск развития осложнений и то, что не отмечалось статистически значимого повышения риска развития ФП при применении омега-3 ПНЖК в дозе ≤ 1 г и стандартной дозе единственного зарегистрированного в Российской Федерации препарата омега-3 ПНЖК при учете всех эпизодов ФП в исследовании ASCEND.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование омега-3 ПНЖК возможно рассматривать в следующих случаях:

- у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии (класс показаний 2b согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. и рекомендациям АНА/ACC/HFSA 2022 г.);
- у пациентов с гипертриглицеридемией ($>1,5$ ммоль/л) в составе комбинированной терапии (класс показаний 3b, уровень доказательности В, согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г. и др.);
- у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III–V стадии рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для снижения уровня триглицеридов (класс показаний 2C).

Данные исследований по применению омега-3 ПНЖК по другим показаниям неоднородны, что может частично объясняться использованием разных форм и доз препаратов.

Ключевые слова Омега-3 ПНЖК; метаанализ; ХСН; триглицеридемия

Для цитирования Mareev Yu.V., Ezhov M.V., Villevalde S.V., Alieva A.S., Obrezan A.G., Tarasov A.V. et al. Cardiovascular effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: position of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Russian and international guidelines. Council of Experts. *Kardiologiia*. 2023;63(2):w-ad. [Russian: Мареев Ю.В., Ежов М.В., Виллевалде С.В., Алиева А.С., Обрезан А.Г., Тарасов А.В. и др. Сердечно-сосудистые эффекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: позиция омега-3

Наряду с эффективностью безопасность применения лекарственных препаратов всегда находится в фокусе внимания специалистов. Поэтому при появлении новых результатов исследований, обзоров литературы, метаанализов, касающихся возможных рисков при использовании даже хорошо известных и широко изученных препаратов, эксперты обсуждают эту информацию с целью представления практикующим врачам структурированных практических рекомендаций по назначению препаратов с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациентов, а также оценки потенциальных рисков и преимуществ.

Так, в 2021 г. был опубликован метаанализ [1] рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались сердечно-сосудистые эффекты различных форм и дозировок омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и были представлены данные по риску развития фибрилляции предсердий – ФП (7 РКИ, 81210 пациентов). В метаанализ не были включены исследования, в которых омега-3 ПНЖК использовались для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии или возникновения послеоперационной ФП. Результаты метаанализа свидетельствуют об увеличении риска развития ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК: от-

ношение рисков (ОР) 1,25, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,46; $p=0,013$.

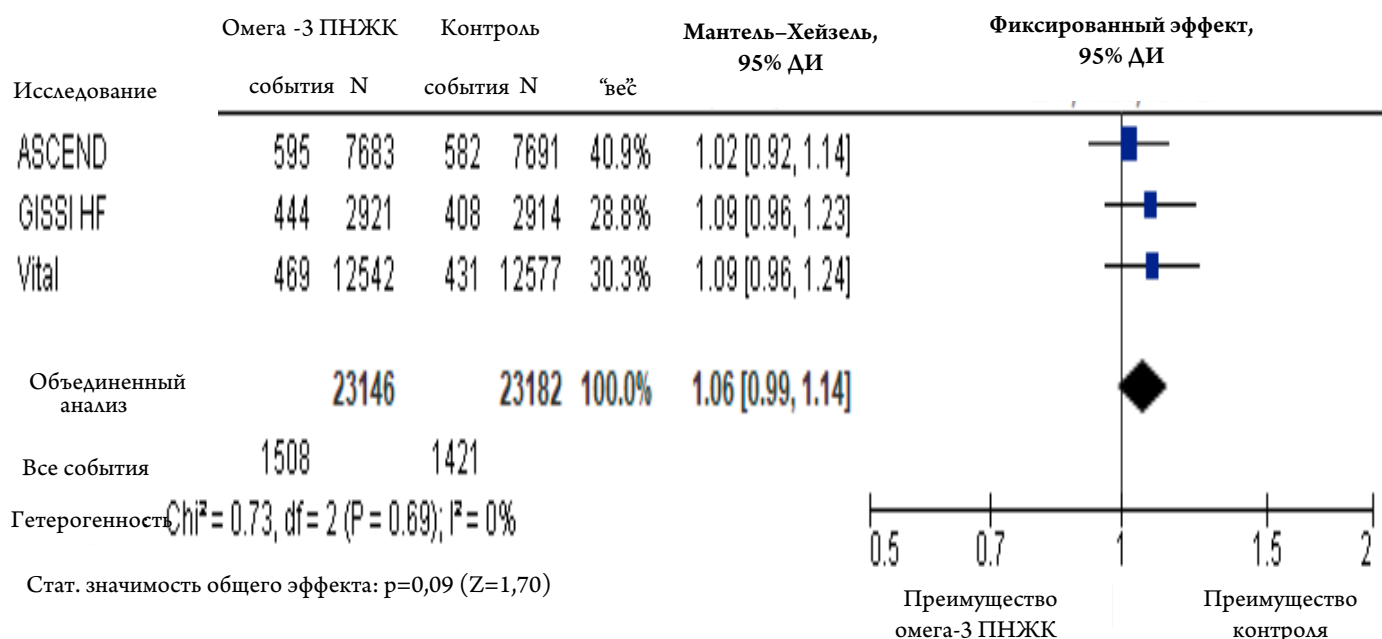
В дополнительном анализе (3 РКИ, 22 271 пациент) оценена связь возникновения ФП с дозой омега-3 ПНЖК, показано повышение риска как при использовании дозы ≤ 1 г/сут (4 РКИ, 58 939 пациентов), так и дозы >1 г/сут. При этом риск был выше при использовании больших доз омега-3 ПНЖК: ОР 1,49 (95% ДИ 1,04–2,15; $p=0,042$) и 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22; $p=0,024$) при дозе >1 г/сут и ≤ 1 г/сут соответственно.

Авторы метаанализа использовали результаты исследования ASCEND, представленные в первичной публикации [2], а не в дополнительной [3], в которой было больше данных по эпизодам ФП. Анализ чувствительности при использовании дополнительного анализа исследования ASCEND не выявил статистически значимого увеличения риска развития ФП при применении омега-3 ПНЖК в дозе ≤ 1 г/сут.

Специально для данного совета экспертов было выполнено два дополнительных анализа: первый – с включением исследований с зарегистрированным в России лекарственным средством (Омакор), который является максимально «очищенным» источником омега-3 ПНЖК [4]; второй – с включением исследования с эф-

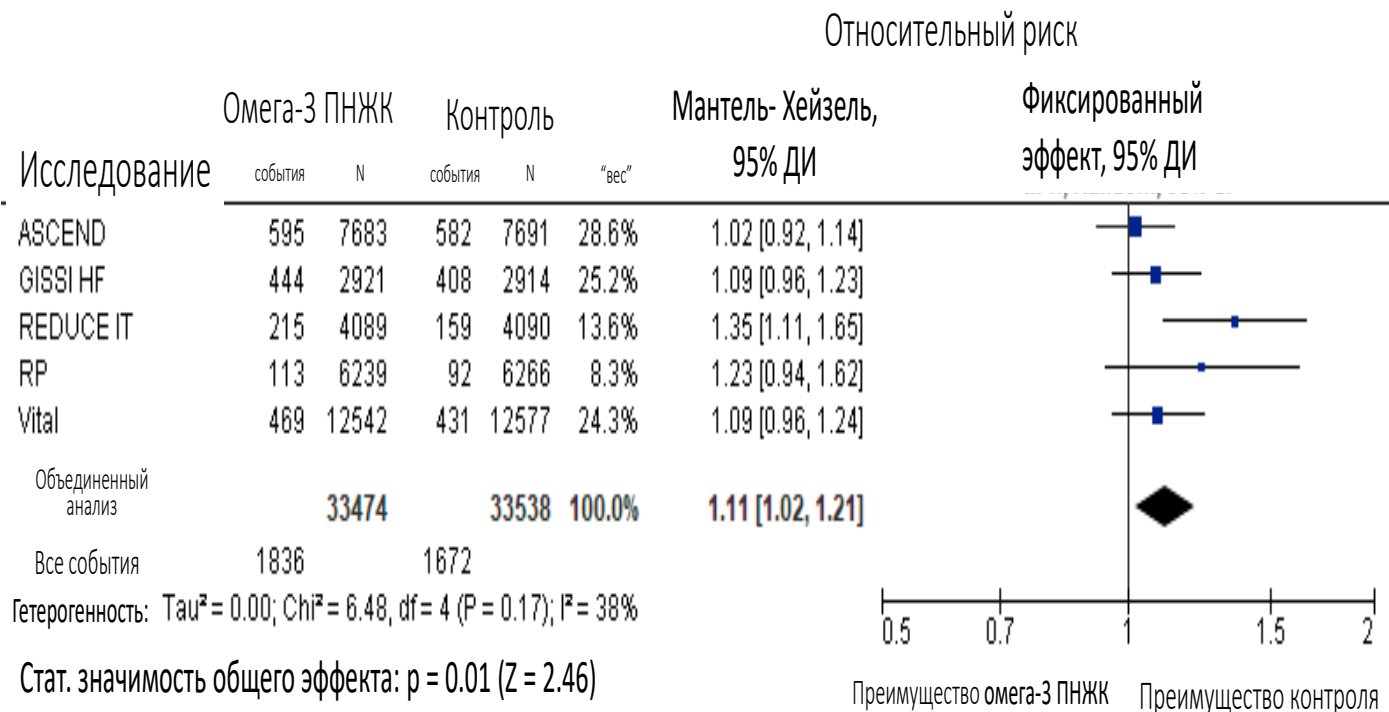
Рисунок 1. Метаанализ исследований, в которых оценивался риск развития фибрилляции предсердий на фоне применения эфиров омега-3 ПНЖК

Относительный риск



ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 2. Метаанализ исследований, в которых оценивался риск развития фибрилляции предсердий на фоне применения эфиров омега-3 ПНЖК



ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ДИ – доверительный интервал.

рами омега-3 ПНЖК. В обоих случаях данные по исследованию ASCEND взяты из дополнительного анализа [3].

По данным первого анализа (3 РКИ, 46 328 пациентов), число случаев ФП на фоне приема омега-3 ПНЖК было больше, чем в группе плацебо, но различия не были статистически значимыми (рис. 1).

По данным второго анализа (5 РКИ, 67 012 пациентов) с включением эфиров омега-3 ПНЖК, отмечалось увеличение риска развития ФП на 11% (рис. 2). При этом число пациентов, при лечении которых регистрируется ФП, ассоциированная с приемом препарата (number needed to harm), составило 200, что свидетельствует о низком риске развития ФП на фоне применения эфиров омега-3 ПНЖК.

Результаты РКИ FORWARD (n=586) у пациентов с персистирующей ФП после электрической кардиоверсии или пароксизмами ФП [5] и метаанализа исследований по применению омега-3 ПНЖК с целью профилактики повторных пароксизмов и послеоперационной ФП у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [6] подтверждают низкий риск развития ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК. Более того, в российских РКИ показано снижение риска развития послеоперационной ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК у пациентов после АКШ [7, 8], что также продемонстрировали результаты метаанализа исследований с использованием омега-3 ПНЖК для профилактики послеоперационной ФП [9].

Показания к применению омега-3 ПНЖК в российских и зарубежных клинических рекомендациях

Результаты метаанализа с описанным небольшим увеличением риска развития ФП у пациентов на фоне применения омега-3 ПНЖК делают актуальным обсуждение современных показаний к использованию этих препаратов.

Показания к применению омега-3 ПНЖК в рекомендациях приведены в таблице. В основном омега-3 ПНЖК используются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или высоким уровнем триглицеридов.

Следует учитывать, что показания к применению препаратов согласно инструкции могут отличаться от показаний в клинических рекомендациях. Так, у единственного зарегистрированного в Российской Федерации лекарственного средства омега-3 ПНЖК по инструкции показаниями к применению являются следующие [17]:

- гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А) редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов;

- вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Применение омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН

Эффективность применения омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН изучалась в исследовании GISSI-HF. В исследовании участвовали 6 975 пациентов, которые были разделены на 2 группы и получали либо омега-3 ПНЖК (1 г эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот), либо плацебо, медиана времени наблюдения составила 3,9 года. По данным исследования, применение омега-3 ПНЖК снижало риск как смерти по всем причинам на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,883–0,998; $p=0,041$), так и комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,849–0,999; $p=0,009$). Согласно данным исследования, необходимо пролечить 56 человек в течение 3,9 года, чтобы предотвратить одну смерть [18]. Кроме того, в группе лечения снижался риск госпитализации из-за желудочковых аритмий на 28% ($p=0,013$), а по данным анализа в подгруппах исследования GISSI HF, применение омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо снижало риск срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48–0,98; $p=0,0372$), но не ресинхронизаторов-дефибрилляторов [19]. Данные GISSI-HF позволяют предположить влияние омега-3 ПНЖК на желудочковые аритмии, вызванные электрической дестабилизацией поврежденной мембраны кардиомиоцитов при ХСН.

Данные исследования OMEGA-REMODEL 2015 г. подтверждают возможность омега-3 ПНЖК положительно влиять на процессы обратного ремоделирования у пациентов, получающих современную терапию [20]. В исследовании были включены 358 пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда – ОИМ (4–28-й день). Пациенты были распределены в группы, получавшие либо омега-3 ПНЖК 4 г/сут, либо плацебо. По данным магнитно-резонансной томографии, выполнявшейся до и через 6 мес наблюдения, у пациентов в группе лечения отмечалось уменьшение индекса конечного систолического объема левого желудочка. Применение в исследовании не 1 г, а 4 г омега-3 ПНЖК не случайно. По данным проведенных работ как в Европе, так и в России, было показано, что с увеличением дозы омега-3 ПНЖК усиливается положительное влияние последних на процессы обратного ремоделирования миокарда левого желудочка [21] и вариабельность ритма сердца [22]. Эти данные предполагают, что при проведении дальнейших исследований необходимо учитывать дозы омега-3 ПНЖК [23].

По данным метаанализа 2021 г. [24] (12 РКИ, 81 364 пациента), применение омега-3 ПНЖК снижало число повторных госпитализаций в связи с ХСН (относительный риск 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98; $p=0,02$). Следует отметить, что в метаанализ были включены работы, в которых омега-3 ПНЖК изучались как при ХСН (например, GISSI-HF), так и у пациентов с ССЗ, или имеющих высокий риск развития таких заболеваний, а госпитализации в связи с ХСН рассматривались как дополнительные конечные точки (например, исследования VITAL, REDUCE-IT). Применяемые дозы омега-3 ПНЖК варьировали в разных исследованиях от 1 до 6 г/сут.

Применение омега-3 ПНЖК у пациентов с высоким уровнем триглицеридов

Одним из показаний к применению омега-3 ПНЖК является гипертриглицеридемия у пациентов с ССЗ или пациентов с высоким риском их развития (см. табл. 1). Основным исследованием, доказавшим эффективность применения омега-3 ПНЖК у таких пациентов, было REDUCE-IT ($n=8 179$), в котором показано, что применение 4 г эфиров эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с плацебо (минеральное масло) снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ [25] и уровнем триглицеридов 1,52–5,63 ммоль/л.

Возможность применения омега-3 ПНЖК в виде карбоновых кислот у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ и повышенным уровнем триглицеридов (2,0–5,6 ммоль/л) также изучалась в исследовании STRENGTH ($n=13 078$ пациентов) [26]. Не обнаружено различий по частоте развития ССО при применении 4 г комбинированного препарата, содержащего как эйкозапентаеновую, так и докозагексаеновую кислоты, или плацебо (кукурузное масло).

После публикации работы возникла серьезная дискуссия о причинах различных результатов исследований REDUCE-IT и STRENGTH [27]. Обсуждались следующие факты: разный состав омега-3 ПНЖК (разное соотношение эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот и разные формы содержания омега-3 ПНЖК: этиловые эфиры и карбоновые кислоты), уточните падежные окончания и знаки препинания, если таковые нужны

Использование в исследовании REDUCE-IT минерального масла могло негативно влиять на состояние пациентов в группе контроля [28]. Следует учитывать, что экспериментальные работы показали безопасность минерального масла, а в РКИ JELIS было продемонстрировано снижение риска развития ССО при применении 1,8 г эйкозапентаеновой кислоты [29], однако исследование было открытым.

Таблица 1. Показания к применению омега-3 ПНЖК согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям

Рекомендации	Показание
Хроническая сердечная недостаточность	
2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [10]	У пациентов с ХСН II–IV класса NYHA использование омега-3 ПНЖК можно рассмотреть, как дополнительную терапию для снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (2B, B-R)
Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 Российского кардиологического общества (РКО) [11]	Пациентам с ХСНнФВ, находящимся на стандартной терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/АРА/валсартан + сакубитрил, антагонистами альдостерона и диуретиками, рекомендуется рассмотреть возможность применения препаратов группы омега-3 ПНЖК, триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты, для улучшения прогноза. ЕОК IIb B (УУР С, УДД 2)
Пациенты с высоким уровнем триглицеридов	
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [12]	Пациентам из группы высокого риска с уровнем триглицеридов >1,5 ммоль/л (135 мг/дл), несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, можно рассмотреть омега-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами (IIb B)
2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [13]	Пациентам из группы высокого риска с уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, следует рассмотреть омега-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами (IIa B)
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2020 [14]	У больных из группы высокого/очень высокого риска с уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить омега-3 ПНЖК 2 г 2 раза в сутки (IIa B)
	У больных из группы высокого риска, достигших целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и уровня триглицеридов >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить омега-3 ПНЖК 2 г 2 раза в сутки (IIb C)
Пациенты с сахарным диабетом или предиабетом	
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [15]	При недостижении целевого уровня триглицеридов на фоне терапии статинами и фибратами можно рассмотреть добавление омега-3 ПНЖК в высокой дозе (4 г/сут) или икозапент этила
Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [16]	1. Пациентам с сахарным диабетом следует рекомендовать изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела (при необходимости), DASH (англ – Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетические подходы для лечения гипертонии) или средиземноморскую диету, снижение употребления насыщенных и трансжиров, увеличение употребления омега-3 ПНЖК, растворимой клетчатки и растительных станоидов с пищей, а также увеличение физической активности для улучшения липидного состава крови и снижения риска развития атеросклеротических ССЗ (A)
	2. Пациентам с сахарным диабетом и атеросклеротическими ССЗ или другими факторами риска ССЗ, получающим статины, с контролируемым уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, но с повышенным уровнем триглицеридов (135–499 мг/дл), можно рассмотреть возможность добавления икозапент этила для снижения риска развития ССЗ (A)

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; АПФ УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств; ЕОК – Европейское общество кардиологов.

В исследовании REDUCE-IT было больше пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС (71% против 56%) и связанное с этим большее число осложнений (в группах плацебо 22,0% в REDUCE IT и 12,2% в STRENGTH).

Другие показания к применению омега-3 ПНЖК

Влияние омега-3 ПНЖК на риск развития ССЗ в разных популяциях пациентов изучалось достаточно широко. В 2021 г. был представлен метаанализ всех РКИ по применению омега-3 ПНЖК с данными по сердечно-сосудистым исходам (40 РКИ, 135267 пациентов) [30]. Следует учитывать, что в метаанализ включены РКИ с участием пациентов с разными заболеваниями, с применением разных дозировок омега-3 ПНЖК. При этом эффекты омега-3 ПНЖК могут различаться в зависимости от дозы и категории пациентов.

По данным этого метаанализа, на фоне применения омега-3 ПНЖК снижалось число ОИМ (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,96), осложнений, связанных с ИБС (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97), и смерти от ИБС (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98). В работе изучались разные дозы омега-3 ПНЖК (от 400 до 5500 мг, средняя доза 1211 мг/сут). Регрессионный анализ показал, что увеличение дозы омега-3 ПНЖК на 1 г/сут приводит к снижению риска на 5,8% (p<0,01). Не было различий по эффектам в исследованиях с использованием только эйкозапентаеновой кислоты и комбинации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. В метаанализ не включены результаты недавних крупных РКИ STRENGTH и OMEMI.

Следует учитывать, что, по всей видимости, эффекты омега-3 ПНЖК могут различаться не только в зависимости от дозы лекарственного средства и категории пациентов, но и от количества рыбы, которое употребляли участ-

ники. Так, по данным исследования VITAL (n=25 871), в котором изучалось применение комбинации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (1 г омега-3 ПНЖК) для первичной профилактики ССЗ, не выявлено снижение частоты развития ССО на фоне применения омега-3 ПНЖК. При этом анализ в подгруппах показал снижение риска развития осложнений у пациентов, употребляющих менее 1,5 порций рыбы в неделю (уменьшение на 19%; ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,98). И хотя к результатам анализов в подгруппах всегда нужно относиться с осторожностью, эти данные могут иметь биологический смысл.

Отдельный вопрос – это применение омега-3 ПНЖК у пациентов после ОИМ. В классическом исследовании GISSI-Prevenzione с участием 5 666 пациентов показано, что применение 1 г омега-3 ПНЖК снижает риск комбинированной точки (смерть, нефатальный ОИМ и инсульт) у пациентов, недавно перенесших ОИМ (≤ 3 мес) [31]. Исследование GISSI-Prevenzione проведено до широкого применения экстренной реваскуляризации и статинов в лечении пациентов с ОИМ. В 2010 г. было проведено исследование OMEGA у 3 851 пациента на современной терапии ОИМ, из них у 77,8% пациентов было выполнено экстренное стентирование, и у большинства отсутствовала систолическая дисфункция. В итоге применение эфиров 1 г омега-3 ПНЖК не улучшало исход у пациентов по сравнению с плацебо (оливковое масло) [32]. В 2018 г. вышел метаанализ, не выявивший снижения риска развития ССО с помощью омега-3 ПНЖК у пациентов с установленным диагнозом ИБС [33].

В 2020 г. опубликовано двойное слепое РКИ ОМЕМІ (n=1027), в котором проводилась оценка эффективности применения биодобавки, содержащей 1,8 г омега-3 ПНЖК (комбинация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) у пациентов 70–82 лет, перенесших ОИМ в течение 2–8 нед до включения в исследование. Применение этой формы омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо (кукурузное масло) не влияло на прогноз [34]. При этом, по данным анализа в подгруппах исследования ОМЕМІ, отмечалось снижение риска развития ССО у пациентов в зависимости от достигнутой концентрации эйкозапентаеновой кислоты, однако риск развития ФП также возрастал с увеличением ее концентрации в крови [35]. Кроме того, по данным анализа в подгруппах исследования REDUCE-IT, применение 4 г эйкозапентаеновой кислоты снижало риск развития ССО у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [36].

Еще одной областью применения омега-3 ПНЖК являются хронические заболевания почек. По данным анализа в подгруппах исследования REDUCE-IT, на фоне приема 4 г эйкозапентаеновой кислоты отмечалось снижение частоты развития ССО у пациентов как с нор-

мальной, так и сниженной скоростью клубочковой фильтрации [37]. По данным обновленных рекомендаций National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDQOI) по питанию пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2020 г., применение омега-3 ПНЖК в дополнение к диетотерапии для нормализации липидного состава крови у пациентов с заболеваниями почек рекомендовано в следующих случаях [38]:

- у взрослых пациентов с ХБП V стадии, находящихся на поддерживающем гемодиализе, рекомендуется 1,3–4 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, которые могут рассматриваться как средство для снижения уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (2С) и увеличения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (2D);
- у взрослых пациентов с ХБП V стадии, которые находятся на перитонеальном диализе, оправдано назначение 1,3–4 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для улучшения липидного состава крови (экспертное мнение);
- у взрослых пациентов с ХБП III–V стадии рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для снижения уровня триглицеридов (2С).

Заключение

Метаанализ по изучению риска развития фибрилляции предсердий у пациентов на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот показал повышение риска развития этой аритмии. Однако следует учитывать невысокий риск развития осложнений и то, что не отмечалось статистически значимого повышения риска развития фибрилляции предсердий при применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе ≤ 1 г и стандартной дозы единственного зарегистрированного в Российской Федерации препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при учете всех эпизодов развития фибрилляции предсердий в исследовании ASCEND.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот возможно рассматривать у пациентов следующих категорий:

- с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии (класс показаний 2b согласно рекомендациям РКО 2020 г. и рекомендациям АНА/АСС/HFSA 2022 г.) [10, 11];
- с гипертриглицеридемией ($>1,5$ ммоль/л) в составе комбинированной терапии (класс показаний IIb, уровень доказательности B, согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г.);

- взрослые пациенты с хронической болезнью почек III–V стадии, рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для снижения уровня триглицеридов (2С).

Данные исследований по применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот по другим показаниям неоднородны, что может частично объясняться использованием разных форм и доз препаратов.

Финансирование отсутствует.

Конфликт интересов

Авторы документа заявляют о выступлении с научными докладами на симпозиумах, организованных и/или выступали как эксперты на мероприятиях, организованных компанией ООО «Эбботт Лэбораториз».

Статья поступила 05.01.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021;144(25):1981–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
- Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplements on Arrhythmias. *Circulation*. 2020;141(4):331–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044165
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zaychik B.Ts., Ruzhitsky A.O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. *Kardiologiya*. 2020;60(5):47–56. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружитский А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020;60(5):47–56]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053
- Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J et al. Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):463–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.021
- Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D et al. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Prevent Atrial Fibrillation: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e005033. DOI: 10.1161/JAHA.112.005033
- Panov A.V., Gordeev M.L., Nilk R.Ya., Korzhenevskaya K.V., Usova E.A. Omega3-fatty acid (Omacor) therapy for atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization (AXIOMA Study). *Arterial Hypertension*. 2008;14(2):162–4. [Russian: Панов А.В., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я., Корженевская К.В., Усова Е.А. Применение ОМАКОРА для предупреждения фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. (Исследование АКЦИОМА). *Артериальная гипертензия*. 2008;14(2):162–4]. DOI: 10.18705/1607-419X-2008-14-2-162-164
- Rubanenکو O.A., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Ryazanova T.K., Rubanenکو A.O., Davydkin I.L. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the Role in Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):12–9. [Russian: Рубаненко О.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):12–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-02
- Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51(2):105–15. DOI: 10.1007/s10840-018-0315-5
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S. et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6–29. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;2:6–29]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2022;40(1):10–38. DOI: 10.2337/cd22-as01
- State Register of Medicines. Registration certificate of the drug Omacor. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d0332634a18. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Омакор. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d0332634a18]
- GISSI-HF investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial):

- a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
19. I Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *American Heart Journal*. 2011;161(2):338-343.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.032
 20. Heydari B, Abbasi SA, Shah R, Abdullah S, Feng J, Harris W et al. Effect of purified omega-3 fatty acids on reducing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (OMEGA-REMODEL study): a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1):O7. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-O7
 21. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *American Heart Journal*. 2011;161(5):915.e1-915.e9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.011
 22. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). *Kardiologiya*. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареєв В.Ю., Мареєв Ю.В. Влияние Омакорa на Неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). *Кардиология*. 2020;60(10):86-98]. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1327
 23. Meyer B, Groot R. Effects of Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Cardiovascular Mortality: The Importance of the Dose of DHA. *Nutrients*. 2017;9(12):1305. DOI: 10.3390/nu9121305
 24. Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, Alabdouh A, Al Kasasbeh M, Djousse L et al. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. *Contemporary Clinical Trials*. 2021;107:106458. DOI: 10.1016/j.cct.2021.106458
 25. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 26. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–80. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
 27. Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Major Adverse Cardiovascular Events: What Matters Most: the Drug, the Dose, or the Placebo? *JAMA*. 2020;324(22):2262–4. DOI: 10.1001/jama.2020.22387
 28. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PhG et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1 β , Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410
 29. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
 30. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):304–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
 31. Marchioli R. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*. 1999;354(9177):447–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07072-5
 32. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562
 33. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):225–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205
 34. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(6):528–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
 35. Myhre PL, Kalstad AA, Tveit SH, Laake K, Schmidt EB, Smith P et al. Changes in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of cardiovascular events and atrial fibrillation: A secondary analysis of the OMEMI trial. *Journal of Internal Medicine*. 2022;291(5):637–47. DOI: 10.1111/joim.13442
 36. Gaba P, Bhatt DL, Steg PhG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):1660–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.035
 37. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PhG, Brinton EA et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560
 38. Izkizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carro-ro J-J, Chan W et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(3):S1–107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006