Некоторые аспекты применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Ю.Н. Сиренко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Как известно, проблема кардиоваскулярных заболеваний в последнее время приобретает все бóльшую остроту, являясь основным фактором, который обусловливает недостаточно высокую по сравнению с жителями прогрессивных стран продолжительность жизни украинцев. Мы предлагаем вниманию читателей интервью с доктором медицинских наук, профессором ***Юрием Николаевичем Сиренко****, заведующим отделом артериальных гипертензий Национального научного центра «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, главным кардиологом Министерства здравоохранения Украины.*

— Юрий Николаевич, расскажите вкратце, каковы современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний?

— Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в XXI в. по-прежнему удерживают лидерство среди причин смертности как во всем мире, так и в Украине (65,2%). При этом основным этиопатогенетическим фактором, обусловливающим развитие ССЗ, считается атеросклероз (АС), который провоцирует и поддерживает прогрессирование ишемической болезни сердца в 67,5% случаев. АС долгое время считался болезнью, генетически предназначенной человеку, и до сих пор задача его предупреждения и лечения, несмотря на исключительную важность, представляет немалые трудности. Из множества факторов риска развития АС, таких как наследственная предрасположенность, повышение артериального давления, мужской пол, возраст старше 55 лет (для мужчин) и 60 лет (для женщин), нарушение углеводного обмена, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, табакокурение и нарушения липидного обмена, мы можем повлиять отнюдь не на все.

Одно из тех звеньев патогенеза АС, на которое возможно внешнее воздействие с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ, — изменение липидного спектра крови, снижение уровня липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), составляющих так называемую атерогенную липидную триаду.

Согласно выпущенным в 2011 г. Рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society), а также Рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины, лечение должно быть индивидуализировано в соответствии с риском кардиоваскулярных событий, рассчитываемым по специальным таблицам SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для каждого пациента в зависимости от наличия и выраженности у него конкретных факторов риска.

Что касается здоровых лиц, им рекомендуется поддерживать общий холестерин (ХС) на уровне ≤5 ммоль/л, а ТГ — ≤1,7 ммоль/л. Мониторинг липидного спектра крови для ранней диагностики дислипидемий рационально проводить 1 раз в год всем здоровым людям в возрасте старше 40 лет, а при наличии в анамнезе данных о наследственных дислипидемиях — старше 25 лет; это парафия скорее семейной медицины. Также рекомендуется измерять массу тела и окружность талии для определения абдоминального ожирения (о котором можно говорить при окружности талии >80 см у женщин и >94 см — у мужчин), уровень артериального давления (АД), концентрацию глюкозы крови натощак. Вообще чем раньше начата профилактика АС либо борьба с ним, тем более оптимистичных результатов можно ожидать от нашего вмешательства.

При выявлении дислипидемии, если при этом риск смерти от ССЗ в течение 10 лет по таблицам SCORE не превышает 1% (то есть лицам с низким риском), зачастую удается скорригировать ситуацию с помощью общих немедикаментозных мер. Мы рекомендуем полностью отказаться от курения, обеспечить адекватные физические нагрузки, контролировать массу тела и АД, сбалансировать диету. Также в подобном случае можно применять диетические добавки, которые предназначены скомпенсировать дефицит поступления тех или иных ингредиентов с пищей. Для лиц с низким кардиоваскулярным риском, при незначительных отклонениях, таких мер зачастую может оказаться достаточно.

Если речь идет о больных с установленными ССЗ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, СД 1-го типа с микроальбуминурией, хроническим заболеванием почек или чрезмерным повышением какого-то одного фактора риска (общий ХС >8 ммоль/л, ХС ЛПНП >6 ммоль/л, АД >180/110 мм рт. ст.), то они попадают в группу высокого и очень высокого риска возникновения фатальных кардиоваскулярных событий (от 5% до ≤10% и>10% соответственно). В такой ситуации при определении повышенного уровня ХС наша тактика, помимо общих мер, обычно предполагает назначение статинов как препаратов первого выбора для лечения гиперхолестеринемии (класс доказательств/уровень доказательности — I/A).

При подтвержденной гипертриглицеридемии >2,3 ммоль/л у пациентов с высоким риском кардиоваскулярной смерти по SCORE рекомендуется назначать фибраты (I/B), также возможно использование комплекса статины + никотиновая кислота (IIa/A), никотиновой кислоты самостоятельно (IIa/B) или в сочетании с ларопипрантом, уменьшающим проявление

побочных эффектов (IIa/C). При гипертриглицеридемии имеет смысл назначение омега-3-ПНЖК — 2–4 г/сут (IIa/B).

Такие высокие дозы омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) именно при гипертриглицеридемии рекомендованы исходя из результатов клинических испытаний. Данные метаанализа, опубликованного W.S. Harris и соавторами в 1997 г., подтверждают дозозависимую эффективность омега-3-ПНЖК в высоких дозах (4 г/сут) в отношении снижения уровня ТГ сыворотки крови. Согласно данным H.M. Roche и M.J. Gibney, для снижения уровня постпрандиальной гипертриглицеридемии достаточно более низкой дозы омега-3-ПНЖК (2 г/сут), что особенно актуально для лиц с СД. Конечно, таких значительных доз практически невозможно достичь с помощью коррекции диеты, тут неизбежно приходится вводить добавки, содержащие омега-3-ПНЖК.

— За счет каких немедикаментозных мер возможно изменение липидного профиля в сторону антиатерогенных частиц?

— Как Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association), так и Европейское кардиологическое общество для коррекции липидного спектра рекомендуют в первую очередь скорригировать диету: уменьшить употребление насыщенных животных жиров в рационе и увеличить долю жирной морской рыбы, а также оливкового и прочих растительных масел. В жире морских рыб содержатся вещества, положительно воздействующие на липидный спектр, которые не вырабатываются в человеческом организме, — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая омега-3-ПНЖК.

Предположение о возможном антиатерогенном влиянии этих ПНЖК было выдвинуто еще в 70-е годы XX в. датскими исследователями H. Bang и J. Dyerberg, которые при наблюдении эскимосов Гренландии отметили расхождение между высоким содержанием животных жиров в их ежедневном рационе и низкой смертностью от коронарного АС. Основную долю нутриентов эскимосы, как и многие народы Севера, получают из жирной морской рыбы (лосось, сельдь, треска, тунец) и мяса морских млекопитающих (киты, тюлени), растительной пищи в их рационе крайне мало. Тем не менее, уровень ТГ и общего ХС в крови эскимосов оказался ниже, чем у датчан, а уровень ЛПВП — выше. Аналогичный эффект наблюдался также среди жителей Японии, скандинавского побережья Европы и др. Однако, если коренные японцы переезжали, к примеру, на Гавайи и переходили на традиционную западную пищу, уровень антиатерогенного ХС ЛПВП в их крови понижался, а атерогенных ТГ и ХС ЛПОНП — наоборот, возрастал. Этот эффект получил объяснение благодаря открытию антиатерогенной роли омега-3-ПНЖК, в изобилии содержащихся в жире североатлантических рыб и морских млекопитающих.

Если нет возможности наладить достаточное поступление этих веществ с пищей, возможно использование соответствующих диетических добавок. Рыбий жир вообще применялся в профилактической медицине довольно давно, например в бывшем СССР детям был рекомендован ежедневный прием 1 чайной ложки рыбьего жира как источника витамина D для профилактики рахита. Его специфический вкус мои сверстники, пожалуй, помнят и сейчас. С того времени, конечно, форма употребления рыбьего жира изменилась: в оптимальном варианте он подвергается очистке от примесей и капсулированию, что позволяет сделать его прием более приятным.

— Как Вы уже говорили, эффективность статинов при первичной и вторичной профилактике ССЗ подтверждена обширной доказательной базой. А какие доказательства существуют в отношении применения омега-3-ПНЖК?

— За прошедшие годы эффективность омега-3-ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ также нашла подтверждение в некоторых крупных исследованиях. Как вы понимаете, наиболее важны в кардиологии не просто благоприятные изменения биохимических показателей крови, в том числе и липидного спектра, а динамика показателей заболеваемости и смертности от ССЗ, частоты возникновения осложнений.

Из относительно новых крупных исследований, посвященных изучению именно таких показателей, можно назвать JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), результаты которого опубликованы в 2007 г. В течение 5 лет японские ученые исследовали влияние эйкозапентаеновой кислоты на пациентов с гиперхолестеринемией (>18 тыс. участников). В группе больных, получавших в дополнение к терапии статинами 1,8 г высокоочищенной эйкозапентаеновой кислоты в сутки, частота возникновения нестабильной стенокардии и нефатальных кардиоваскулярных событий была значительно (примерно на 15%) ниже, чем в контрольной группе, принимавшей статины без омега-3-ПНЖК.

В 2006 г. в рамках проведенного итальянскими учеными рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca)-Prevenzione на фоне трехлетнего применения омега-3-ПНЖК по 1 г ежедневно продемонстрировано значительное (на 21%) снижение общей смертности (в основном — на 45% — за счет внезапной коронарной смерти) среди более чем 11 тыс. пациентов, переживших инфаркт миокарда (ИМ), если прием омега-3-ПНЖК был начат в течение 3 мес после ИМ. Чуть позже, в 2008 г., в ходе GISSI-HF (Heart Failure) доказана польза регулярного применения омега-3-ПНЖК у больных с хронической сердечной недостаточностью, выражавшаяся в виде снижения смертности и уменьшения числа госпитализаций по поводу ССЗ.

— Какие же механизмы действия омега-3-ПНЖК важны для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы?

— Основная функция омега-3-ПНЖК при дислипидемии — гиполипидемическая — выражается в снижении синтеза ТГ и их транспортного белка аполипопротеина В в печени, а также в усилении экскреции ХС вообще и ЛПОНП в частности.

Кроме того, омега-3-ПНЖК являются конкурентными антагонистами омега-6-ПНЖК (арахидоновой кислоты) в циклооксигеназных (синтез простагландинов и тромбоксанов) и липооксигеназных (синтез лейкотриенов) путях метаболизма. В результате включения омега-3-ПНЖК в продукцию эйкозаноидов образуются соединения с бóльшим числом двойных связей, от которых зависит активность исходных метаболитов: например вместо провоспалительного простагландина E_2 продуцируется простагландин E_3, обладающий противовоспалительным действием. За счет подобного механизма реализуется противовоспалительный и антиагрегантный эффекты омега-3-ПНЖК.

Также омега-3-ПНЖК участвуют в синтезе фосфолипидов клеточных мембран. Антиаритмогенное действие омега-3-ПНЖК обусловлено влиянием их на мембранные ионные насосы: вследствие нормализации транспорта ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит стабилизация электрического потенциала мембраны кардиомиоцитов, что и приводит к уменьшению подверженности клеток аритмогенным влияниям.

Еще одна заслуживающая внимания точка приложения омега-3-ПНЖК — их действие на эндотелий сосудов. Результаты метаанализа, опубликованного в 2011 г. австралийским ученым M.P. Pase и соавторами, свидетельствуют о достоверном снижении жесткости стенок артерий в результате употребления омега-3-ПНЖК. К сожалению, сейчас исследование эластичности сосудистой стенки представляет скорее научный, чем практический интерес — стандартизированные методики для оценки этого показателя пока не разработаны.

Омега-3-ПНЖК оказывают не слишком значительный дозозависимый антигипертензивный эффект, проявления ко-

торого зависят от первоначальной выраженности гипертензии. Еще в 1993 г. M.C. Morris и соавторы опубликовали результаты метаанализа, согласно которым у лиц с гипертензией, получавших омега-3-ПНЖК по 5,6 г/сут, АД достоверно снижалось: систолическое в среднем на 3,4 мм рт. ст., а диастолическое — на 2 мм рт. ст. По результатам еще одного метаанализа, проведенного L.J. Appel и соавторами, в котором рассматривалось влияние ежедневного употребления 3 г омега-3-ПНЖК на АД у лиц с гипертензией, не получавших антигипертензивной терапии, применение омега-3-ПНЖК привело к достоверному снижению систолического АД на 5,5 мм рт. ст., а диастолического — на 3,5 мм рт. ст.

— В последнее десятилетие активно обсуждается тема загрязненности морепродуктов токсическими соединениями — соединениями ртути, диоксином, полихлорированными дифенилами...

— Действительно, хотя и американские, и европейские кардиологи рекомендуют даже здоровым людям добавлять в рацион жирную морскую рыбу дважды в неделю, чтобы получить необходимую дозу омега-3-ПНЖК, однако из-за контаминации океанских вод приходится ограничивать употребление рыбы. Например, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration) советует беременным и кормящим грудью женщинам ограничить употребление морской рыбы до 12 унций (примерно 340 г) в неделю за 3–4 приема именно из-за высокого содержания в ее тканях соединений ртути, а мясо акулы, рыбы-меч, королевской макрели и золотистого окуня — полностью исключить из рациона. Обсуждается сейчас концентрация соединений ртути и полихлорированных дифенилов в таких рыбах, как тунец и красный окунь. По поводу рыбьего жира в составе пищевых добавок подобных рекомендаций нет, потому что он обычно очищен от вредных примесей.

— Какие же источники омега-3-ПНЖК Вы применяете в своей клинической практике?

— В Украине доступность морепродуктов вообще и жирной североатлантической рыбы в частности недостаточно высока для обеспечения ежедневной потребности населения в омега-3-ПНЖК. Конечно, остро стоит еще и вопрос культуры питания — например даже в заведениях быстрого питания человек может выбрать рыбное блюдо вместо свиной котлеты и получить какую-то доэу ПНЖК вместо насыщенных. Кстати, в США в свое время для продвижения морепродуктов была использована государственная программа дотирования, в результате чего даже люди с достатком ниже среднего смогли включить морскую рыбу в свой рацион. У нас пока экономический фактор оказывает свое сдерживающее влияние и на эту сферу.

Тем не менее, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, здоровый взрослый человек должен получать в сутки примерно 1 г омега-3-ПНЖК для первичной профилактики атеросклероза.

Для компенсации дефицита омега-3-ПНЖК в рационе, мы в отделе артериальных гипертензий Национального научного центра «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины применяем диетическую добавку *Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды* производства «Queisser Pharma GmbH & Co. KG» (Германия) в комплексной терапии пациентов с ССЗ как источник омега-3-ПНЖК параллельно с рекомендациями по коррекции диеты.

Для больных с низким и умеренным индивидуальным риском смерти от ССЗ (от 1% до <5% в течение ближайших 10 лет по таблицам SCORE) мы используем *Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды* по 1 капсуле, содержащей 1000 мг очищенного рыбьего жира из тела лосося и витаминный комплекс (в том числе фолиевую кислоту), ежедневно во время еды. У пациентов с повышенным уровнем ТГ в крови, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейского общества по атеросклерозу 2011 г., под врачебным наблюдением и с регулярным мониторингом липидного спектра мы применяем омега-3-ПНЖК и по 2 г/сут. Примечательно, что даже когда попытки откорригировать липидный профиль при гипертриглицеридемии с помощью статинов оказываются неэффективными, добавление к терапии омега-3-ПНЖК зачастую позволяет достичь желаемых результатов.

— Пришлось ли Вам иметь дело с какими-либо побочными эффектами при назначении Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды? Были ли случаи отказа от лечения?

— За время применения *Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды* в нашей практике не зарегистрировано ни одного случая возникновения побочных эффектов, а также ни одного случая отказа от терапии. Объем жира в 1–2 капсулах не настолько велик, чтобы вызвать значимые диспептические симптомы, например оказать нежелательное слабительное или желчегонное действие. Единственным противопоказанием для его назначения можно считать индивидуальную непереносимость морепродуктов (лососины).

Соответственно, ни одного случая отказа от лечения не было. Причиной отказа мог бы послужить разве что неприятный вкус рыбьего жира, однако капсулы *Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды* имеют оболочку, которая растворяется только при попадании капсулы в тонкий кишечник, а значит, в результате их приема не возникает ни рыбного привкуса, ни специфического запаха изо рта, ни отрыжки с неприятным запахом.

В заключение хочу сказать, что сейчас в отделе артериальных гипертензий ведется активная научная работа по исследованию эффекта омега-3-ПНЖК у больных с кардиоваскулярной патологией, с результатами которой мы планируем ознакомить вас в будущем.

Список рекомендованной литературы

Мітченко О.І., Лутай М.І. (2011) Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України (проект). Київ, 48 с.

Curb J.D., Ueshima H., Rodriguez B.L. et al. (2011) Differences in lipoprotein particle subclass distribution for Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan: the INTERLIPID study. J. Clin. Lipidol., 5(1): 30–36.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart. J., 32(14): 1769–1818.

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni AP. et al. (2008) Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 372(9645): 1223–1230.

Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. et al. (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation, 106(21): 2747–2757.

Marchioli R., Levantesi G., Macchia A. et al. (2005) Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. J. Membr. Biol., 206(2): 117–128.

Meldrum D.R., Gambone J.C., Morris M.A. et al. (2011) Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. Int. J. Impot. Res., Nov., 10 [Epub ahead of print].

Musa-Veloso K., Binns M.A., Kocenas A. et al. (2011) Impact of low v. moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. Br. J. Nutr., 106(8): 1129–1141.

Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. (2011) n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. Circulation, 124(10): 1100–1116.

Pase M.P., Grima N.A., Sarris J. (2011) Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Nutr., 106(7): 974–980.

Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. (2008) Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Atherosclerosis, 200(1): 135–140.

Verboom C.N., Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial (2006) Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. Herz, 31 Suppl 3: 49–59.

Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet, 369(9567): 1090–1098.

❑

Адрес для переписки:
Сиренко Юрий Николаевич
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр
«Институт кардиологии
им. М.Д. Стражеско» НАМН Украины,
отдел артериальных гипертензий