

Сусеков А. В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯМИ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Наряду с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, к липидным факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) относится гипертриглицеридемия, особенно повышение уровня в плазме крови ремнантных частиц. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 ПНЖК) необходимы организму для нормального функционирования клеточных мембран, сетчатки глаза, нервной ткани, скелетной мускулатуры и т. д. Из большого семейства жирных кислот (ЖК) наиболее хорошо изучены эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) ЖК. Положительное влияние потребления  $\omega$ -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему связано с улучшением реологических свойств крови, антиаритмическими эффектами, противовоспалительными эффектами, снижением уровня триглицеридов. Большинство рандомизированных исследований с  $\omega$ -3 ПНЖК (смесь ЭПК и ДГК или только ЭПК) продемонстрировали эффективность, безопасность и возможность снижения частоты развития ССО, случаев внезапной смерти и улучшение прогноза в различных популяциях пациентов. В исследовании STRENGTH (комбинация омега-3 карбоновых кислот со статинами) не было достигнуто достоверного снижения риска развития ССО у пациентов с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Лечение препаратами  $\omega$ -3 ПНЖК регламентировано в современных международных Рекомендациях и согласительных документах в составе комбинированной терапии со статинами для снижения риска развития ССО и коррекции выраженной гипертриглицеридемии.

**Ключевые слова**  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, жирные кислоты, эйкозапент эфир, гипертриглицеридемия, холестерин не липопротеинов высокой плотности

**Для цитирования** Susekov A.V. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Hypertriglyceridemias and Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2021;61(6):88–96. [Russian: Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. *Кардиология*. 2021;61(6):88–96]

**Автор для переписки** Сусеков Андрей Владимирович. E-mail: asus99@mail.ru

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – самый важный модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза [1, 2]. Наряду с гиперхолестеринемией в последние годы много внимания уделяется и другим липидным факторам риска – повышению уровня в плазме крови триглицеридов (ТГ), холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) и/или снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [3, 4]. Помимо статинов в клинической практике широко применяются и другие классы гиполипидемических препаратов – ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) [5], ингибиторы PCSK9 (кумабы) [6, 7], дериваты фиброевой кислоты (фибраты) [8, 9]. С момента открытия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) в 1929 г. английскими биохимиками J. Evans и M. Vurr [10] было установлено, что у млекопитающих, включая человека, отсутствуют ферменты, которые способствуют синтезу двойных связей в позициях n-3 и n-6 углеродной цепочки жирных кислот (ЖК). Следовательно, человек должен получать природные ЖК (линоленовую C18:2n-6, альфа-линоленовую C18:3n-3) из пищи. Другие жизненно важные ЖК – эйкозапентаеновая

(C20:5-n-3, ЭПК) и докозагексаеновая (C22:6-n-3, ДГК) получают в результате пролонгации и десатурации из альфа-линоленовой кислоты. Естественные источники ЭПК и ДГК – рыбий жир, рыба жирных сортов, пищевые добавки, содержащие  $\omega$ -3 ПНЖК. Настоящий обзор посвящен анализу данных литературы по биохимии, классификации, физиологической роли  $\omega$ -3 ПНЖК, механизмам действия, результатам основных исследований и мета-анализам препаратов  $\omega$ -3 ПНЖК, а также месту этих лекарственных средств в клинической практике.

### 1.0. Омега-3 ПНЖК: биохимия, классификация, физиологическая роль и механизмы действия

$\omega$ -3 ПНЖК – ключевой строительный материал клеточных мембран у млекопитающих и человека – привлекали внимание ученых и клиницистов на протяжении многих десятилетий [11]. Среди огромного семейства ЖК основное внимание в клинических исследованиях и использовании в практике было обращено к небольшой группе –  $\omega$ -3 ПНЖК. Омега 3 ПНЖК ( $\omega$ -3 жирные кислоты – ЖК, или  $\omega$ -3 ПНЖК) – гетерогенная группа ЖК с двойной связью между 3-м и 4-м атомами углерода с ме-

тильного конца [12]. Они подразделяются на мононенасыщенные ЖК – одна двойная связь в цепочке углерода и ПНЖК – две или более ненасыщенные связи в углеводной цепочке [12]. В природе существует огромное количество ЖК (по крайней мере 10 мононенасыщенных от 9-лауриновой кислоты  $C_{12}H_{22}O_2$  до 15Е-октадек-15-еновой кислоты  $C_{18}H_{34}O_2$ ) и 53 вида ПНЖК (от гениекозапентаеновой кислоты  $C_{21}H_{32}O_2$  до ПНЖК с очень длинной углеводной цепочкой  $C_{36}H_{60}O_2$ ) [12]. Из мононенасыщенных ЖК большой популярностью среди adeptов здорового образа жизни пользуется олеиновая кислота (содержится в оливковом масле, формула 18:1  $\omega$ -9), из полиненасыщенных  $\omega$ -3 растительных ЖК –  $\alpha$ -линоленовая кислота (С18-3n-3), ЭПК (С:20-5n-3) и ДГК (С:22-6n-3). Незаменимая для организма альфа-линоленовая кислота (С:18-3n-3) содержится в льняном, тыквенном, рапсовом маслах, масле грецкого ореха и т.д., ЭПК и ДГК – в рыбьем жире. К семейству ПНЖК также относятся  $\omega$ -6 ЖК. Это линоленовая кислота (С:18-2n-6), содержится в сафлоровом, подсолнечном, конопляном, соевом маслах;  $\gamma$ -линоленовая кислота (С:18-3n-6), содержится в масле энотеры и масле семян смородины, и арахидоновая кислота (С:20-4n-6) – содержится в говяжьем, свином, бараньем жире. В здоровом рационе идеальное соотношение между потреблением  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 должно быть 5:1, однако в настоящее время это соотношение значительно сдвинуто в пользу большего потребления  $\omega$ -6 ПНЖК (по некоторым данным, 10:1 и даже 20:1) за счет преимущественного питания мясными продуктами, подсолнечным и кукурузным маслом [11].

## 2.0. Механизмы кардиопротекции при применении $\omega$ -3 ПНЖК

В научной литературе описаны разноплановые механизмы кардиопротекции  $\omega$ -3 ПНЖК по влиянию на сердечно-сосудистую систему [13–22]. По составу все длинноцепочечные ЖК (С>17 атомов) – важные составляющие биологических мембран (сетчатки, центральной нервной системы, мускулатуры),  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК – предшественники простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, активные модуляторы тромбогенеза, артериального давления, воспаления и иммунных процессов. Влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему реализуется через гиполипидемические эффекты, улучшение реологических свойств крови, антиаритмическое действие и через влияние на сосудистую стенку [11].  $\omega$ -3 ПНЖК снижают содержание арахидоновой кислоты в фосфолипидной мембране тромбоцитов, эндотелиальных клеток и уменьшают продукцию провоспалительных медиаторов (простагландин РG-E<sub>2</sub>, тромбоксана ТХ-кВ<sub>2</sub> и лейкотриенов LT-B<sub>4</sub>) [11]. Эйкозапентаеновая кислота – субстрат для синтеза ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы, которые повышают уровни эйкозанои-

дов (простагландины 3-й серии и лейкотриены 5-й серии) [23]. Противовоспалительная функция  $\omega$ -3 ПНЖК реализуется также через снижение активности транскрипционного фактора NF-кВ [13, 23], что связано с активацией рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR- $\alpha$ ) [13–15]. В клинической практике препараты  $\omega$ -3 ПНЖК в большей степени используются для снижения уровня ТГ [1, 2], влияя почти на все звенья катаболизма богатых ТГ липопротеинов. К ним относятся:

- 1) снижение количества ферментов для синтеза ТГ, в частности, фермента диглицеридацилтрансферазы;
- 2) снижение синтеза и секреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП);
- 3) снижение липогенеза в печени;
- 4) повышение активности липопротеиновой липазы;
- 5) снижение концентрации апоБелка апо С-III и содержания в нем ТГ;
- 6) повышение бета-окисления ЖК в гепатоцитах, что уменьшает количество субстрата (ЖК) для синтеза ТГ в печени.

Антиаритмический эффект  $\omega$ -3 ПНЖК реализуется через несколько механизмов [11, 23], а именно:

- 1) удлинение относительного рефрактерного периода и повышение напряжения, необходимого для деполяризации мембраны клетки;
- 2) влияние на работу кальциевых каналов L-типа, в результате чего снижается содержание ионов кальция во внутриклеточной жидкости;
- 3) уменьшение риска развития фибрилляции желудочков, индуцированной ишемией, у свиней *in vivo* путем подавления калиевых каналов, чувствительных к АТФ [14].

## 3.0. Омега-3 ПНЖК: основные исследования и мета-анализы

### 3.1. Наблюдательные/когортные исследования о связи приема рыбы/мяса морских животных или капсул $\omega$ -3 ПНЖК и сердечно-сосудистой смертности

Первые работы о положительном влиянии потребления  $\omega$ -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему были завершены в середине XX века в популяциях эскимосов в северно-западной Гренландии и жителей Дании [15–17]. В работе N. Kromann и соавт. [15] была проанализирована смертность аборигенов из Гренландии за 25-летний период (1950–1974 г.) и установлено достоверное увеличение частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в Дании по сравнению с таковыми показателями населения Гренландии. У гренландцев была выше частота развития апоплексии и эпилепсии, но практически не встречались такие заболевания, как ИМ, бронхиальная астма, тиреотоксикоз, псориаз и рассеянный склероз [15]. Частота развития всех видов рака была одинаковой в этих попу-

ляциях, хотя по видам/локализации онкологических заболеваний были найдены некоторые различия [15]. Было высказано предположение, что значительное снижение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии связано с подвижным образом жизни аборигенов, а также с питанием преимущественно рыбой и мясом морских животных (киты, тюлени), богатыми  $\omega$ -3 ПНЖК. В другой работе изучалась сердечно-сосудистая смертность среди аборигенов Аляски за 1980–1986 гг. по сравнению с показателями смертности приезжих (мигрантов) [16]. Оказалось, что аборигены, которые родились и жили на Аляске, имели более низкие показатели смертности от ССЗ, отношение риска (ОР) составило 0,67 (95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,81), но у аборигенов была несколько выше частота развития геморрагического инсульта (ОР 1,36) [16]. Вместе с тем этой элегантно научной гипотезе несколько противоречат данные современных исследований мумий гренландских инуитов [18]. Установлено, что у мумий молодых мужчин были проявления коронарного и каротидного атеросклероза, найденные с помощью метода компьютерной томографии. Существует точка зрения, что это могло быть из-за длительной экспозиции дыма костров в пещерах («indoor fire»), по аналогии с курением табака [18]. С середины 80-х годов прошлого века было опубликовано много проспективных исследований и мета-анализов, в которых изучался вопрос о связи количества потребляемой рыбы и частоты развития ССЗ [19–22, 24–27]. Концепция пользы рыбной диеты в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) появилась после публикации результатов английского исследования Diet and Re-Infarction Trial (DART), в которое были включены 2 033 мужчин, перенесших ИМ [27]. В группе мужчин, получивших рекомендации увеличить потребление рыбы, было зафиксировано 29% снижение общей смертности [27]. Однако в исследовании DART-II, в котором принимали участие 3 114 мужчин со стабильной стенокардией, наблюдавшихся на протяжении 3–9 лет, в группе исследуемых, также получивших совет увеличить потребление рыбы до 2 порций в неделю, снижения общей смертности получено не было. Кроме того, в одном из ранних исследований Chicago Western Electric Study было установлено, что потребление рыбы более 35 г в день было ассоциировано с повышением риска развития инсульта у мужчин на 34% [20].

### 3.2. Основные рандомизированные

#### «исследования–интервенции» с $\omega$ -3 ПНЖК

Помимо этих ранних работ в научной литературе представлены результаты еще нескольких исследований, в которых применялись  $\omega$ -3 ПНЖК в различных популяциях пациентов: ALPHA-OMEGA [28],

OMEGA [29], SU.FOL.OM3 Study [30], ORIGIN [31], Risk and Prevention Study [32] EVOLVE-I [33], EVOLVE-II [34], ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [35], The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) [36], ECLIPSE [37], ESPRIT [38], MARINE [39], ANCHOR [40]. В ряде исследований (EVOLVE-I, II, MARINE, ANCHOR) изучалось влияние терапии  $\omega$ -3 ПНЖК на уровень ТГ и безопасность лечения, в ряде крупных рандомизированных исследований (ALPHA-OMEGA, ASCEND, ORIGIN, Risk and Prevention Study, STRENGTH) – влияние на «твердые» конечные точки. Исследования ALPHA-OMEGA (n=4 837, маргарин с 400 мг  $\omega$ -3 ПНЖК), Risk and Prevention Study (n=125 130, 1 г  $\omega$ -3 ПНЖК с не менее 85% ЭПК и ДГК) и ORIGIN (n=125 366, инсулин-гларгин и 1 г  $\omega$ -3 ПНЖК (ЭПК 465 мг и 375 мг ДГК) закончились с отрицательными результатами по первичной комбинированной конечной точке (ССО + смерть), что, несомненно, повлияло на результаты ранних мета-анализов с  $\omega$ -3 ПНЖК (см. далее). Подробный анализ этих исследований представлен автором в предыдущей публикации по  $\omega$ -3 ПНЖК [41]. Доказательная база применения  $\omega$ -3 ПНЖК в исследованиях с «твердыми» конечными точками выстраивалась в четырех важных проектах – эпохальное (landmark) итальянское исследование GISSI-PREVENZIONE [42, 43], японское исследование JELIS [44], GISSI-HF [45], исследование REDUCE-IT [46] и STRENGTH [47], а также обсуждалась в ряде мета-анализов [48–54].

GISSI PREVENZIONE – самое крупное исследование эффективности  $\omega$ -3 ПНЖК (Омакор) в клинической практике, в которое были включены 11 324 пациента, перенесших ИМ [42, 43]. После рандомизации больные получали четырехкомпонентную стандартную терапию, включавшую омакор (n=2 836), витамин Е (n=2 830), омакор/витамин Е (n=1 280) и стандартную терапию (n=2 828) [42]. Средний период наблюдения составил 3,5 года. Лечение омакором 1000 мг/сут (содержание ЭПК 46%, ДГК – 38%) достоверно снизило риск по первичной комбинированной первичной точке на 10%. Прием Омакора 1 г/сут у пациентов после ИМ уже через 90 дней способствовал достоверному снижению общей смертности на 28% (p=0,027) и частоты внезапной смерти на 47% (p=0,0136) [55]. В этом исследовании статины принимали всего 29% пациентов (период набора – середина 90-х годов XX века). Это важно учитывать при позиционировании  $\omega$ -3 ПНЖК в современной вторичной профилактике, при которой назначение статинов в средних и высоких дозах обязательно [1, 2].

В японском исследовании JELIS участвовали 18 645 пациентов с уровнем ХС не менее 6,5 ммоль/л, которые были рандомизированы на прием ЭПК 1800 мг/сут со статином (n=9 326) или только статинотерапию (n=9 319)

[44]. За 4,6 года наблюдения уровень ХС ЛНП умеренно снизился на 25%, что, вероятно, не позволило добиться достоверного снижения частоты развития ССО, в отличие от исследований со статинами. В группе больных, получавших ЭПК + статины, было достигнуто 19% снижение риска частоты развития ССО ( $p=0,011$ ) [44]. В исследовании GISSI-HF у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV класса по классификации NYHA ( $n=3494$ ) на фоне стандартной терапии одна группа исследуемых получала омакор 1 г/сут, другая группа – плацебо в течение 3,9 года. По первичной конечной точке ОР составило 0,91 ( $p=0,0041$ ) в пользу пациентов, принимавших омакор.

В исследовании REDUCE-IT [46] участвовали пациенты с установленными ССЗ или с сахарным диабетом 2-го типа на фоне базовой терапии статинами и уровнем ТГ  $\leq 5,6$  ммоль/л, уровнем ХС ЛНП в диапазоне 1,0–2,6 ммоль/л. После рандомизации 8 179 пациентов стали получать лечение эйкозапент эфиром 4 г/сут или плацебо в течение 4,9 года. Большинство пациентов до рандомизации принимали терапию статинами умеренной (61,9%) и высокой (31,5%) интенсивности. В ходе исследования среднее снижение уровня ТГ в группе, получавшей эйкозапент эфир, составило 18%, в группе плацебо – 2,2%, уровень ХС ЛНП в основной группе повысился на 3,1%. В конце исследования по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, операция коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия) было получено 25% снижение ОР ( $p<0,001$ ). Согласно результатам вторичного анализа в подгруппе, получавшей эйкозапент эфир, было достоверно меньше сердечно-сосудистых смертей (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,98;  $p=0,03$ ), но эти больные чаще госпитализировались по поводу мерцательной аритмии (3,1% против 2,1%;  $p=0,004$ ) [47].

STRENGTH – крупное международное исследование с «твердыми» конечными точками, в котором изучалось влияние  $\omega$ -3 карбоновых кислот ( $\omega$ -3 КК) у 13 078 пациентов из 675 исследовательских центров 22 стран (включая РФ) с атерогенной дислипидемией [47]. После рандомизации пациенты получали 4 г  $\omega$ -3 КК ( $n=6 539$ ) или кукурузное масло в качестве контроля ( $n=6 539$ ) в дополнение к стандартной терапии, включая статины. Исследование было закончено досрочно ввиду отсутствия эффективности  $\omega$ -3 КК по первичной конечной точке. Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, операции коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия) была зарегистрирована у 785 (12%) больных основной группы и у 12,2% в группе контроля (ОР 0,99; 95% ДИ 0,90–1,09;  $p=0,84$ ). В группе пациентов, принимавших  $\omega$ -3 КК, чаще встречались желудочно-кишечные

побочные реакции (24,7%) по сравнению с контролем (14,7%), а также был повышен риск развития мерцательной аритмии (ОР 1,69; 95% ДИ 1,29–2,21;  $p<0,01$ ) [47]. Не было пользы от приема  $\omega$ -3 КК ни в первичной, ни во вторичной профилактике. На результаты STRENGTH могли также повлиять такие факторы, как пациенты с более легким течением ССЗ, чем в REDUCE-IT, правильно выбранный контроль (кукурузное, а не минеральное масло, как в REDUCE-IT). Было высказано мнение, что ДГК (в составе  $\omega$ -3 КК) может оказывать токсическое действие на сосудистую стенку (персональные контакты М. Linkoff, АНА, 2020). Вторичные анализы данных и последующие публикации по STRENGTH позволят определить место КК в профилактике/лечении больных с высоким риском развития ССО с гипертриглицеридемиями.

### 3.3. Мета-анализы по оценке эффективности $\omega$ -3 ПНЖК у больных с ССЗ

В научной литературе опубликовано большое количество мета-анализов по оценке эффективности и безопасности  $\omega$ -3 ПНЖК [48–55]. В одном из первых мета-анализов 2006 г. (48 исследований, 36 913 пациентов) показано, что у пациентов, соблюдающих диету с высоким содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК, которые принимали их не менее 6 мес, по сравнению с диетой контроля, не было найдено достоверного эффекта в снижении общей смертности [55]. В мета-анализе Н. Leon и соавт. [49] оценивался эффект капсул, содержащих ЭПК+ДГК, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ [49]. В 3 исследованиях, включенных в этот мета-анализ, прием суточных доз 0,9–2,8 г  $\omega$ -3 ПНЖК способствовал снижению риска развития аритмий на 10% (95% ДИ 0,55–1,46) [49]. В 8 исследованиях (содержание  $\omega$ -3 ПНЖК в капсулах 0,9–2,8 г/сут) было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 20% (95% ДИ 0,59–0,92) [49]. В мета-анализе К. Маки и соавт. [52] (14 исследований,  $n=71 899$ ) оценивалось влияние приема длинноцепочечных  $\omega$ -3 ПНЖК на риск развития ССО по сравнению с группами контроля [52]. Найдено 8% снижение ОР в пользу пациентов, принимавших  $\omega$ -3 ПНЖК ( $p=0,015$ ) [52]. В мета-анализе Т. Аунг и соавт. [53] (10 исследований,  $n=77 917$ ) оценивался эффект лечения  $\omega$ -3 ПНЖК на общую смертность, частоту тяжелых ССО, фатальных/нефатальных ИМ и инсультов. Было установлено, что прием  $\omega$ -3 ПНЖК (ЭПК 226–1800 мг/сут) не был связан со снижением риска смерти от коронарной болезни сердца, а также снижением частоты развития нефатального ИМ, любых коронарных осложнений [53]. В систематическом мета-анализе А. Sekikawa и соавт. оценивалось влияние высокодозовой терапии  $\omega$ -3 ПНЖК ( $\geq 3$  г/сут,  $>6$  мес) на атеросклероз коронарных и сонных артерий [54]. По основ-

Таблица 1. Лекарственные формы  $\omega$ -3 ПНЖК, применяемые в РФ, Европейском Союзе и США

Параметр	Препарат		
	ловаза (lovaza) США, омакор (omacor) ЕС и РФ	эпадель (epadel) Япония, васцепа (vascera) США	эпанова (epanova) * США
Генерическое название	Этиловые эфиры $\omega$ -3 ПНЖК	Эйкозопент этил	Омега-3 карбоновые кислоты
Доступность на территории РФ	Да	Нет	Нет
ЭПК/капсулы	0,465	1,0 г	Капсула 1 г Эпановы 850 мг $\omega$ -3 ПНЖК, главным образом ЭПК и ДГК
ДГК/капсулы	0,375	–	
Суточная доза	1–4 капсулы	4 капсулы	2–4 капсулы

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ЭПК –эйкозопентаеновая кислота; ДГК – докозогексаеновая кислота;

\* – торговое название в США.

ным результатам, высокодозовая терапия  $\omega$ -3 ПНЖК способствовала замедлению прогрессии атеросклероза [54]. Эти результаты могут объяснить комплексное воздействие лечения  $\omega$ -3 ПНЖК на течение атеросклероза и хорошо согласуются с результатами исследования REDUCE-IT по снижению сердечно-сосудистой смертности [46]. Впрочем, научные данные по высокодозовой терапии  $\omega$ -3 ( $\geq 3$  г/сут) пока недостаточны для каких-либо категоричных выводов или рекомендаций.

#### 4.0. Лекарственные формы $\omega$ -3 ПНЖК в клинической практике

Администрация США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and Drug Administration) утвердила 3 лекарственных препарата, содержащих  $\omega$ -3 ПНЖК, для применения в клинической практике (табл. 1). Омакор – хорошо зарекомендовавший себя препарат, который изучен в клинических исследованиях GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ORIGIN [31, 42–44].

##### 4.1. Омакор, комбинация этиловых эфиров $\omega$ -3 ПНЖК, ЭПК и ДГК

Препарат омакор производится в Норвегии, в процессе производства рыбий жир проходит многоступенчатый процесс очистки. Омакор зарегистрирован более чем в 40 странах, включая США (торговое название ловаза), Европейский Союз и РФ. Показания к назначению омакора в клинической практике следующие:

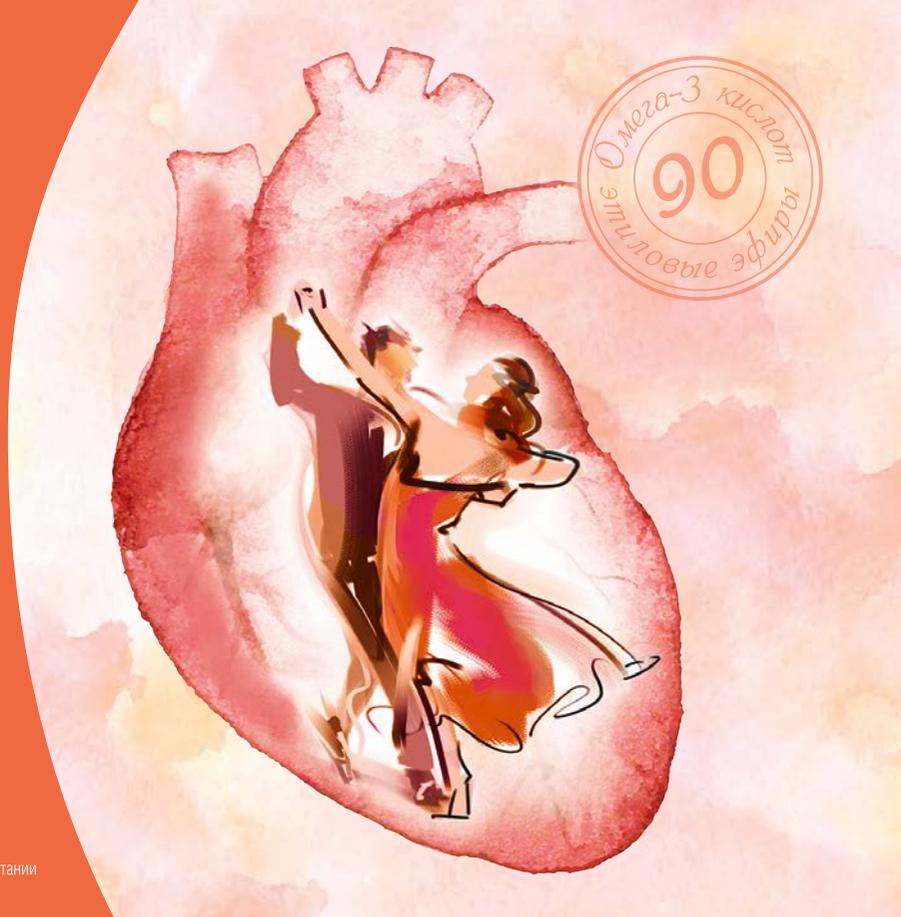
- 1) эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (номер согласно МКБ-10 ВОЗ E78.1) в качестве дополнения к диете, если последняя недостаточно эффективна;
- 2) другие виды гипертриглицеридемий (IIb, III типа, МКБ-10 ВОЗ E78.2; E78.4) в виде монотерапии и в комбинации со статинами (если монотерапия статинами недостаточно эффективна для снижения уровня ТГ);
- 3) вторичная профилактика у больных с ИМ.

Омакор принимается внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание возможных нежелательных реакций желудочно-кишечного тракта препарат может принимать

ся и во время еды. Если для профилактики повторного ИМ омакор назначается в дозе 1 г/сут в составе комбинированной терапии, то для коррекции гипертриглицеридемии минимальная доза омакора составляет 2 г, а нередко и 4 г/сут вместе с фибратами и/или со статинами. В современных Рекомендациях по дислипидемиям [1, 2] применение омакора больше регламентировано в комбинированной терапии для коррекции гипертриглицеридемии. Опыт применения препарата омакор для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии 1-го типа) отсутствует. Опыт применения препарата омакор при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете).

##### 4.2. Эйкозапент эфир (эпадель, васцепа)

Применение ЭПК в качестве монотерапии для лечения дислипидемии одобрено в Японии более 2 десятков лет назад, коммерческое название этого препарата в Японии эпадель (epadel), в США – васцепа. В исследовании MARINE у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (ТГ 2,3–22,5 ммоль/л) назначение васцепы в монотерапии (4 г/сут) приводило к достоверному снижению уровня ТГ на 33,1% и уровня холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) на 17,7% [39]. Дозировки ЭПК, применяемые в Японии и Европе, несколько различаются. Эпадель (Япония) назначается в дозах от 1,8 и до 2,7 г/сут (если уровень ТГ остается повышенным) [56]. Этот препарат выпускается в капсулах по 300, 600 и 900 мг, рекомендованный режим приема – до 3 раз в день после еды. Препарат васцепа одобрен в США для лечения гипертриглицеридемии и снижения риска развития ССЗ, режим приема – 500 или 1000 мг 2 раза в день вместе с пищей [56]. Безопасность применения ЭПК хорошо изучена в двух крупных исследованиях – JELIS (Япония) [44] и REDUCE-IT (европейская и американская популяция) [46]. Наиболее частые побочные эффекты эйкозапент эфира – мышечные боли, боли в суставах, отечность рук, ног, стоп, запоры, обострение подагры и мерцательная аритмия (<https://www.vascepa.com/>). Пока нет информации, будет ли компания «Амарин Фарма»



- Способствует восстановлению клеток сердца<sup>1, 2</sup>
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%<sup>3</sup>
- Хорошо переносится при длительной терапии<sup>4, 5</sup>

\* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

# ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА<sup>6</sup>



**Омакор.** Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства\*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12–26)  $p = 0,0226$  у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (15–32)  $p = 0,0082$ . Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% ( $p = 0,041$ ), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% ( $p = 0,009$ ), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% ( $p = 0,013$ ). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), 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 (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы\*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие\*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловой кислоты или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания\*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами\*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. \* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3–Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. 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. 2008; 372 (9645): 1223–1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

регистривать васцепу в России, однако стоимость этого лекарства для пациентов может быть высокой – не менее 20 000 руб. на месяц терапии, в большинстве случаев – вместе со статинами.

#### 4.3. Эпанова (ЭПК + карбоновые кислоты ДГК)

Новая форма  $\omega$ -3 ПНЖК (торговое название эпанова) – это смесь ЭПК и карбоновых кислот, зарегистрированная в США в мае 2014 г. У больных с уровнем триглицеридов 2,3–22,5 ммоль/л назначение 4 г эпановы позволяет снизить уровень ТГ на 31% и уровень ХС-неЛВП на 9,6% [33, 34, 37, 38]. В исследовании ESPRIT у 627 пациентов с умеренной гипертриглицеридемией (ТГ (2,3–5,6 ммоль/л), получавших базовую терапию статинами, снижение уровня ТГ было более значительным (20,6%), а уровня ХС-неЛВП – умеренным (6,9%), без статистически значимых изменений концентрации ХС ЛНП и ХС ЛВП [38]. При лечении этим препаратом в монотерапии иногда повышается уровень ХС ЛНП, очень редко отмечается повышение активности аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы, особенно у больных с печеночной недостаточностью. Наиболее частые побочные реакции ( $\geq 3\%$ ) – тошнота, абдоминальные боли или дискомфорт, а также отрыжка рыбьим жиром. Маловероятно, что препарат эпанова будет зарегистрирован в РФ, хотя это лекарство было бы полезно для пациентов с очень высоким уровнем ТГ (исследования EVOLVE I, II) [33, 34]. Исследование с твердыми конечными точками STRENGTH [47] с препаратом эпанова было досрочно остановлено в январе 2020 г. из-за отсутствия эффективности, результаты были доложены на сессиях американской Ассоциации Сердца осенью 2020 г. [47].

#### Заключение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – ключевой строительный материал клеточных мембран у млекопитающих и человека. Многочисленные наблюдательные/когортные исследования показали, что увеличение потребления рыбы/рыбных продуктов ассоциировано со снижением частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения числа случаев аритмий. Хотя триглицериды (пока) не получили соответствующего целевого уровня, их значения более 2,3 ммоль/л на фоне терапии статинами требуют усиления терапии статинами или перехода на комбинированное лечение (+ фибраты или + $\omega$ -3 ПНЖК. В клинической практике лучше пользоваться целевыми уровнями холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС-неЛВП <2,2; <2,6 и <3,4 ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного СС риска, соответственно. Доказательная база по  $\omega$ -3 полиненасыщенным жир-

ным кислотам представлена крупными исследованиями GISSI Prevenzione, GISSI-HF, JELIS, REDUCE-IT, в которых показаны эффективность и безопасность различных по составу  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов группы очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализы с вовлечением высоких доз и исследования REDUCE-IT демонстрируют достоверную обратную связь между приемом  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В мире зарегистрированы три рецептурных препарата, содержащих  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты – смесь ЭПК и ДГК омакор (США, ЕС и РФ), только эйкозапентаеновой кислоту – васцепа (ЕС); эпадель (Япония) и  $\omega$ -3 карбоновые кислоты эпанова (только США). В РФ доступен и широко используется препарат омакор 1–4 г/сут как в виде монотерапии, так и комбинации со статинами. С учетом международных рекомендаций диапазон использования омакора в монотерапии при лечении гипертриглицеридемии весьма ограничен (пациенты низкого/умеренного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с гипертриглицеридемией, не отвечающей на диету). В остальных случаях – вторичная профилактика у больных после инфаркта миокарда в комбинации со статинами и фибратами, в том числе у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией и синдромом гиперхиломикронемии (триглицериды более 11–22 ммоль/л) [1, 2]. Препараты  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот широко представлены в российских и международных рекомендациях для лечения пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, со степенью доказательности IIaB и используются для лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у больных с аритмиями и повышением уровня ХС-неЛВП и триглицеридов на фоне терапии статинами. Несмотря на результаты исследования STRENGTH (в котором изучалась эффективность карбоновых кислот, а не этиловых эфиров), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омакор) продолжают оставаться в арсенале кардиологов, терапевтов, эндокринологов как надежное средство вторичной профилактики у больных из группы очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Потенциальный конфликт интересов автора.

Лекции/гранты на клинические исследования/экспертные советы: АстраЗенека, Пфайзер, Амген, Санофи, Тева, КОВА Ресерч, Семпер, Янссен-Силаг, КРКА, Сервье, Акрихин, Эсперион

Статья поступила 15.02.2021

1. 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;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
3. Brahm A, Hegele R. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013;5(3):981–1001. DOI: 10.3390/nu5030981
4. Varbo A, Benn M, Smith GD, Timpson NJ, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Blood Pressure as Mediators From Obesity to Ischemic Heart Disease. *Circulation Research*. 2015;116(4):665–73. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304846
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
7. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(8):618–28. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5
8. Fruchart J-C, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2001;3(1):83–92. DOI: 10.1007/s11883-001-0015-x
9. Fruchart J-C. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):124. DOI: 10.1186/s12933-017-0602-y
10. Burr ML. Lessons from the story of n–3 fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):397s–8s. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.397s
11. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *European Heart Journal*. 2012;33(4):436–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr362
12. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(11):1662. DOI: 10.3390/nu10111662
13. de Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear Factor  $\kappa$ B Signaling in Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):904–14. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160340.72641.87
14. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao JY, Ito K et al. Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(3):329–36. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.05.018
15. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta Medica Scandinavica*. 1980;208(5):401–6. PMID: 7457208
16. Middaugh JP. Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980–86. *American Journal of Public Health*. 1990;80(3):282–5. DOI: 10.2105/AJPH.80.3.282
17. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *The Lancet*. 1993;341(8852):1056–7. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92413-N
18. Wann LS, Narula J, Blankstein R, Thompson RC, Frohlich B, Finch CE et al. Atherosclerosis in 16th-Century Greenlandic Inuit Mummies. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18270
19. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–85. DOI: 10.1161/01.CIR.99.6.779
20. Orenca AJ, Daviglius ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish Consumption and Stroke in Men: 30-Year Findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke*. 1996;27(2):204–9. DOI: 10.1161/01.STR.27.2.204
21. Stone NJ. Fish Consumption, Fish Oil, Lipids, and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1996;94(9):2337–40. DOI: 10.1161/01.CIR.94.9.2337
22. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM et al. Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *JAMA*. 2002;287(14):1815–21. DOI: 10.1001/jama.287.14.1815
23. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F et al. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:313570. DOI: 10.1155/2014/313570
24. Marckmann P, Grønbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(8):585–90. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600832
25. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-Analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(9):1119–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.038
26. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR et al. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation*. 2004;109(22):2705–11. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B
27. Burr ML. Secondary prevention of CHD in UK men: the Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;66(1):9–15. DOI: 10.1017/S0029665107005241
28. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(21):2015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603
29. 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
30. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273. DOI: 10.1136/bmj.c6273
31. The ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L et al. n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):309–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859
32. The Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncagliani MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V et al. n–3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1800–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409
33. Kastelein JJP, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: The EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(1):94–106. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.003

34. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(2):321–30. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.012
35. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Walendzus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
36. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
37. Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, Kyle ML, Kling DF. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(6):573–84. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.01.002
38. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, Dunbar RL, Roth EM, Curcio D et al. A Highly Bioavailable Omega-3 Free Fatty Acid Formulation Improves the Cardiovascular Risk Profile in High-Risk, Statin-Treated Patients With Residual Hypertriglyceridemia (the ESPRIT Trial). *Clinical Therapeutics*. 2013;35(9):1400–1411.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420
39. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Patients With Very High Triglyceride Levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(5):682–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015
40. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA et al. Efficacy and Safety of Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Statin-Treated Patients With Persistent High Triglycerides (from the ANCHOR Study). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(7):984–92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031
41. Susekov A.V. The place of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with atherosclerosis and lipid metabolism disturbances. *Medical business*. 2020;2:32–45. [Russian: Сусеков А.В. Место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. *Лечебное дело*. 2020;2:32-45]. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12209
42. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* (London, England). 1999;354(9177):447–55. PMID: 10465168
43. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897–903. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7544):752–60. DOI: 10.1136/bmj.38755.366331.2F
49. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2931. DOI: 10.1136/bmj.a2931
50. Zhao Y-T, Chen Q, Sun Y-X, Li X-B, Zhang P, Xu Y et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2009;41(4):301–10. DOI: 10.1080/07853890802698834
51. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(4):298–304. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01114-7
52. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(5):1152–1160.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.07.010
53. 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
54. Sekikawa A, Cui C, Sugiyama D, Fabio A, Harris WS, Zhang X. Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2019;11(11):2599. DOI: 10.3390/nu11112599
55. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology*. 2009;32(7):365–72. DOI: 10.1002/clc.20604
56. Generic Drugs. Epadel generic. Price of epadel. Uses, Dosage, Side effects. [Internet] Available at: <https://www.ndrugs.com/?s=epadel>